Aldolreaktionen und Nitrosierungen an Acylaminomalonsäurederivaten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

HELMUT PIECHOTA
aus Halberstadt

1959

6393

Aldolreaktionen

und Nitrosierungen an

Acylaminomalonsäurederivaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Helmut Piechota

aus Halberstadt

1959

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Tag der mündlichen Prüfung:	1o. Februar 196o
Dekan:	Prof. Dr. H. Krüger
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hellmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Hückel

Diese Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Hellmann im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. H e l l m a n n

möchte ich herzlich danken für zahlreiche wertvolle Anregungen und Ratschläge, sowie für die stets wohlwollende und großzügige Unterstützung, die ich in Anspruch nehmen durfte.

Der Studienstiftung des Deutschen Volkes schulde ich Dank für die Gewährung eines Stipendiums.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0065

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 11

II. Ziel der Arbeit 14

III. Aldolreaktionen und Nitrosierungen an Acylaminomalonsäurederivaten 15

A) Die Acetaminomalonsäure und ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Aldehyden 15

1. Darstellung von Acetaminomalonsäure und Versuche zur Darstellung von Formaminomalonsäure 15

2. Umsetzung von Acetaminomalonsäure mit Aldehyden 17

B) Die Acylaminomalonsäure-diester und ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Aldehyden 21

1. Umsetzung von Acetaminomalonsäure-dimethylester mit Aldehyden 21

2. Umsetzung von Formaminomalonsäure-dimethylester mit Aldehyden 23

C) Die Acetaminomalonsäure-monoester und ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Aldehyden 25

1. Umsetzungen mit aliphatischen Aldehyden 26

2. Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden 29

a) Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden, die keine oder nur elektronensaugende Substituenten tragen 29

b) Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden, die elektronenschiebende Substituenten tragen 33

Seite

3. Umsetzungen mit heterocyclischen Aldehyden 35

4. Umsetzungen mit einigen anderen Aldehyden 35

5. Versuche zur Umsetzung mit Ketonen 37

6. Versuche zur Umsetzung mit carbonylähnlichen Verbindungen 37

D) Theoretische Betrachtungen zur Aldolreaktion an Acylaminomalonsäuren und ihren Estern 39

E) Nitrosierungsreaktionen an Acylaminomalonsäurederivaten 5o

IV. Zusammenfassung 56

Beschreibung der Versuche 58

A) Aldolreaktionen mit Acetaminomalonsäure 58

1. Dikalium-acetaminomalonat 58
2. Acetaminomalonsäure 58
3. Dikalium-formaminomalonat 59
4. DL-Serin 59
5. Threonin 6o
6. Umsetzungsversuch mit Benzaldehyd 61
7. Umsetzungsversuch mit 4-Hydroxy-benzaldehyd 62
8. Umsetzungsversuch mit Anisaldehyd 62

B) Aldolreaktionen mit Acylaminomalonsäurediestern 63

1. Hydroxymethyl-formaminomalonsäuredimethylester 63
2. Umsetzungsversuch mit Acetaldehyd 63
3. Umsetzungsversuch mit Benzaldehyd 64

Seite

4. Umsetzungsversuch mit 4-Hydroxy-benzaldehyd 64
5. Umsetzungsversuch mit Anisaldehyd 65
6. Umsetzungsversuch mit 4-Nitro-benzaldehyd 65

C) Aldolreaktionen mit Acetaminomalonsäure-monoestern 66

1. DL-Serin 66
2. Threonin 66
3. 3-Hydroxy-norvalin 67
4. 3-Hydroxy-norleucin 67
5. 2-Amino-3-hydroxy-önanthsäure 68
6. 2-Amino-3-hydroxy-caprylsäure 68
7. 2-Amino-3-hydroxy-pelargonsäure 69
8. 2-Amino-3-hydroxy-caprinsäure 69
9. N-Acetyl-phenylserin-äthylester 7o
10. N-Acetyl-o-nitro-phenylserin-äthylester 7o
11. N-Acetyl-m-nitro-phenylserin-methylester 71
12. N-Acetyl-p-nitro-phenylserin-methylester 71
13. N-Acetyl-p-nitro-phenylserin-äthylester 72
14. N-Acetyl-o-chlor-phenylserin-äthylester 72
15. N-Acetyl-m-chlor-phenylserin-äthylester 73
16. N-Acetyl-p-chlor-phenylserin-äthylester 73
17. N-Acetyl-p-carbmethoxy-phenylserin-äthylester 74
18. Umsetzungsversuch mit 4-Acetoxy-benzaldehyd 74
19. 3-Acetamino-cumarin 75
20. Umsetzungsversuch mit 3-Hydroxy-benzaldehyd 75
21. Umsetzungsversuch mit 4-Hydroxy-benzaldehyd 76
22. Umsetzungsversuch mit Anisaldehyd 76
23. Umsetzungsversuch mit 4-Dimethylamino-benz-aldehyd 76
24. N-Acetyl-ß-[pyridyl-(2)]-serin-äthylester 77
25. N-Acetyl-ß-[pyridyl-(3)]-serin-äthylester 77
26. N-Acetyl-ß-[pyridyl-(4)]-serin-äthylester 78
27. N-Acetyl-ß-[furyl-(2)]-serin-äthylester 78
28. Umsetzungsversuch mit Indol-3-aldehyd 79

Seite

29. 2-Acetamino-3-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-äthylester 79
30. Umsetzungsversuch mit Zimtaldehyd 80
31. Umsetzungsversuch mit O-Acetyl-vanillin 80
32. Umsetzungsversuch mit D-Glucose 81
33. Umsetzungsversuch mit Aceton 81
34. Umsetzungsversuch mit Acetylaceton 81
35. Umsetzungsversuch mit Acetonylaceton 81
36. Umsetzungsversuch mit Cyclohexanon 82
37. Umsetzungsversuch mit 2.2'-Dichloraceton 82
38. Umsetzungsversuch mit 4-Nitro-acetophenon 83
39. Umsetzungsversuch mit Nitrosobenzol 83
40. Papierchromatographische Untersuchung 84

D) Nitrosierungsreaktionen an Acylaminomalonsäurederivaten 85

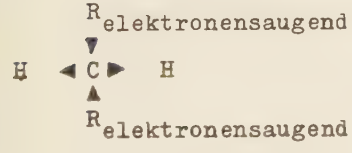
1. 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester 85
2. Verseifungsversuch von 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester 86
3. 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester 86
4. Verseifungsversuch von 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester 87

Literaturverzeichnis 88

I. Einleitung

Die wesentliche Voraussetzung einer elektrophilen Substitution ist die Ausbildung eines angreifbaren Carbeniatzentrums. Sie erfolgt in der Mehrzahl aller Fälle durch Abspaltung eines Protons vom Reaktionsort oder durch "Aufpolarisierung" einer C-C-Doppelbindung. Während die Tendenz zu Substitutionen dieser Art bei aromatischen Verbindungen relativ groß ist, sind aliphatische (Kohlenwasserstoffe) im allgemeinen gegenüber elektrophilen Agenzien recht reaktionsträge.

Leichte elektrophile Substituierbarkeit findet man dagegen bei den "aktivierten" aliphatischen Verbindungen, die in Nachbarschaft zum reagierenden Kohlenstoffatom elektronensaugende Gruppen enthalten. Diese Gruppen beeinflussen die Ladungsverteilung zwischen Kohlenstoff und Wasserstoff am Reaktionsort in der Weise, daß der Wasserstoff am Bindungselektronenpaar nicht mehr voll anteilig bleibt:



wobei $R_{elektronensaugend}$
= -COOR'
= -COOH
= -CO-R''
= $-NO_2$ usw.

Der Wasserstoff besitzt in diesem Fall eine gewisse C-H-Acidität, läßt sich durch Basen als Proton ablösen und hinterläßt dann einen Carbeniatkohlenstoff, der dem elektrophilen Angriff durch Kationen zugänglich ist.

Aliphatische Verbindungen dieser Art bezeichnet man als methylenaktiv oder C-H-acide. Neben aliphatischen Nitroverbindungen gehören dazu in erster Linie ß-Dicarbonyl-

verbindungen, wie Acetessigester und Malonester. Sie lassen sich unter relativ milden Bedingungen nitrieren, sulfonieren, alkylieren, nitrosieren und aminoalkylieren. Auch Aldolreaktionen, bei denen das durch Aufpolarisierung der Carbonylgruppe positivierte Carbonylkohlenstoffatom als elektrophiles Agens wirkt, lassen sich damit in vielen Fällen durchführen.

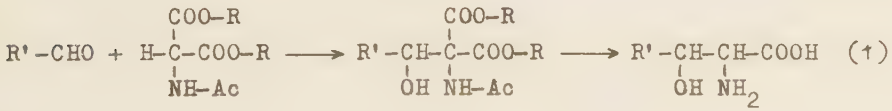
Da auch das zweite Wasserstoffatom der aktiven Methylengruppe acidifiziert ist, gelingt die Fixierung elektrophiler Substitutionsreaktionen an methylenaktiven Verbindungen auf der ersten Stufe nur unter bestimmten Bedingungen. In der Regel wird auch das zweite Wasserstoffatom elektrophil substituiert, oder es schließen sich mit seiner Hilfe Eliminierungsprozesse als Folgereaktionen an (z.B. Wasserabspaltung bei der Knoevenagel-Kondensation). Daher eignen sich zur Untersuchung elektrophiler Substitutionsreaktionen an Aliphaten besonders solche Ausgangsverbindungen, die am Reaktionsort bereits monosubstituiert sind und mithin übersichtliche, einstufige Substitutionsprozesse garantieren.

Hervorragende Vertreter dieser Klasse von methylenaktiven Verbindungen mit nur einem reaktiven Wasserstoffatom sind die Acylaminomalonester. Sie sind leicht zugänglich und verfügen über gute Kristallisationseigenschaften. Ihre präparative Bedeutung liegt darin, daß sie sich leicht alkylieren lassen, und die nach Verlängerung der Kohlenstoffkette entstandenen Verbindungen unschwer in 2-Aminocarbonsäuren übergeführt werden können. So lassen sich nach H.Hellmann [1] und anderen Autoren durch Umsetzung von Natrium-acetaminomalonester mit entsprechenden Alkylhalogeniden zahlreiche Aminosäuren darstellen. H.R.Snyder gelang die Synthese von Tryptophan durch Kondensation von Gramin mit Acetaminomalonester. Th.Wieland erhielt durch Michael-Addition von Malonester an 2-Acetamino-acrylester mit nachfolgender Verseifung die Glutaminsäure, und H.Hellmann und F.Lingens fanden die unsymmetrische C-C-C-Kondensation von Malonester, Formaldehyd und Acetamino-

malonester zu 1-Acetamino-propan-1.1.3.3-tetra-carbonsäureester.

Aufgrund ihrer vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten, die durch die vorgenannten Beispiele nicht erschöpft sind, haben die Acylaminomalonester eine Schlüsselposition in der Synthese von Aminosäuren erlangt.

Obwohl zahlreiche Alkylierungsreaktionen an Acylaminomalonestern durchgeführt wurden, ist bisher nur ein Beispiel für eine Hydroxyalkylierung (Aldolreaktion) bekannt geworden. Dies ist die Umsetzung von Acetaminomalonsäure-diäthylester mit Formaldehyd unter nachfolgender Verseifung und Decarboxylierung nach J.A.King [2], die in übersichtlicher Reaktionsfolge zum Serin als einfachstem Vertreter der 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren führt. Obwohl diese Verbindungsklasse in letzter Zeit pharmakologische Bedeutung erlangt hat, gibt es bisher dafür keine befriedigende Synthese. Mit wenigen Ausnahmen verlaufen die bekannten Darstellungsverfahren kompliziert und mit schlechten Ausbeuten. Interessant und lohnend schien daher der Versuch, die durch J.A.King angedeutete Möglichkeit der Synthese von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren nach dem Schema



aus Acylaminomalonestern und Aldehyden zu einer generellen Methode auszubauen.

Während die Acylaminomalonsäure-diester als Synthesekomponenten für die Aminosäuredarstellung schon eine bedeutende Rolle spielen, sind bisher, außer der von H.Hellmann, K.Teichmann und F.Lingens [3] ausgeführten Aminomethylierung, noch keine Versuche unternommen worden, auch Acylaminomalonsäure-monoester elektrophil zu substituieren. Aufgrund des Verhaltens bei der Aminomethylierung, sowie wegen der leichten Decarboxylierbarkeit von Alkylmalon-

säure-monoestern (C.Mannich) und Malonsäure (E.Knoevenagel) bei ähnlichen elektrophilen Substitutionsreaktionen sollte man vermuten, daß die substituierten Acylaminomalonsäure-monoester leicht in die Decarboxylierungsreaktion eintreten. Das böte gegenüber den üblichen Synthesen mit Acylaminomalonsäure-diestern erhebliche präparative Vorteile, da eine alkalische Esterverseifung mit all ihren Schwierigkeiten entbehrlich würde.

Es schien daher vorteilhaft, auch die Acylaminomalonsäuremonoester an Hand elektrophiler Substitutionsreaktionen auf ihre Verwendbarkeit als neue Ausgangsmaterialien für Aminosäuresynthesen zu prüfen.

II. Ziel der Arbeit

Am Beispiel der Aldolreaktion und der Nitrosierung sollte die elektrophile Substituierbarkeit von Acetaminomalonsäure und ihren Estern untersucht werden.

Das Hauptziel der Arbeit bestand in der Suche nach einer generellen Synthese von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren auf dem Wege der aldolartigen Addition von Aldehyden an Acetaminomalonsäure und Acylaminomalonsäure-mono- bzw. -diester.

Um die Möglichkeit einer theoretischen Beurteilung der Versuchsergebnisse offenzuhalten, sollten alle Umsetzungen unter vergleichbaren Bedingungen (bei Raumtemperatur in Gegenwart äquimolarer Mengen Triäthylamin) durchgeführt werden. Für die Nitrosierung waren andere geeignete Bedingungen zu suchen.

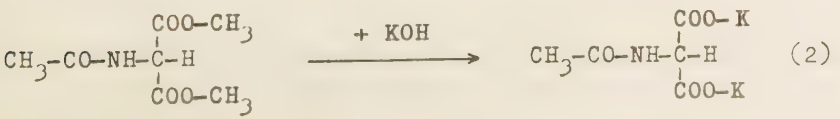
III. Aldolreaktionen und Nitrosierungen an Acylaminomalonsäurederivaten

A) Die Acetaminomalonsäure und ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Aldehyden

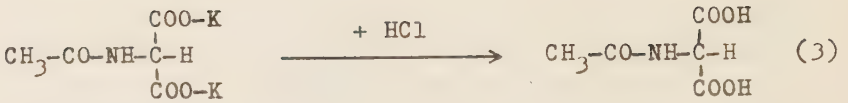
A 1. Darstellung von Acetaminomalonsäure und Versuche zur Darstellung von Formaminomalonsäure

Um ein neues Ausgangsprodukt für die Aminosäuresynthese zu gewinnen, wurde versucht, die Acetaminomalonsäure aus der leicht zugänglichen Isonitrosomalonsäure darzustellen. Die Reduktion der Isonitrosomalonsäure unter gleichzeitiger N-Acetylierung mit Zinkstaub und Eisessig/Acetanhydrid, die nach H.Hellmann und F.Lingens [1] beim Isonitrosomalonsäure-dimethylester mit guten Ausbeuten gelingt, führte jedoch nicht zum Erfolg. Der Grund für das Mißlingen dieser Reaktion liegt vermutlich in der leichten Zersetzlichkeit der Isonitrosomalonsäure im sauren Milieu, die nach A.v.Baeyer [4] bereits in kochendem Wasser vollständig in CO_2, HCN und Wasser zerfällt.

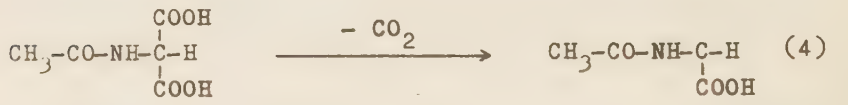
Dagegen gelang die Darstellung von Acetaminomalonsäure aus dem Acetaminomalonsäure-dimethylester [1]. Der Ester ließ sich durch absol. methanolisches KOH mit einer Ausbeute von 68 % d.Th. zum Dikalium-acetaminomalonat verseifen. Aus diesem leicht isolierbaren Salz konnte die Acetaminomalonsäure durch Zugabe von absol. äthanolischer HCl in einer Ausbeute von 88 % d.Th. gewonnen werden.



(2)



Die Reinigung der so erhaltenen Acetaminomalonsäure durch Umkristallisieren ist nicht möglich, da die Verbindung in gelöster Form schon bei gelindem Erwärmen außerordentlich leicht decarboxyliert wird unter Bildung von N-Acetylglycin (Acetursäure):



So wandelt sich die Acetaminomalonsäure beim Behandeln mit siedendem Essigester innerhalb kürzester Zeit quantitativ in sehr reines N-Acetylglycin um. Siedender Äther bewirkt eine deutliche Depression des Zersetzungspunktes.

Eine ähnliche Instabilität der wäßrigen Lösung ist schon von der Malonsäure selbst bekannt. Sie wird in gelöster Form bereits ab 68° unter Decarboxylierung zersetzt [5], obwohl der Schmelzpunkt der festen Substanz mit 135.6° relativ hoch liegt, und die Schmelze erst oberhalb 140° CO_2 entwickelt [6] [7].

Die Darstellung von Formaminomalonsäure in Analogie zur Acetaminomalonsäure gelang nicht. Zwar ließ sich der Formaminomalonsäure-dimethylester mit einer Ausbeute von 53 % d.Th. zum Dikalium-formaminomalonat verseifen,

doch lieferte die nachfolgende Behandlung des Salzes mit absol. äthanolischer HCl keine analysenreinen Produkte.

Auch unter Zuhilfenahme eines DOWEX-Kationenaustauschers führten die Versuche zur Freisetzung der Säure aus dem Dikalium-formaminomalonat nicht zum gewünschten Erfolg. Das in absol. Äthanol suspendierte Salz löste sich zwar in Berührung mit dem Ionenaustauscher rasch auf, doch war aus dem unter sehr schonenden Bedingungen aufgearbeiteten Eluat kein reines Produkt zu gewinnen.

Der Grund für das Mißlingen der Versuche zur Darstellung von Formaminomalonsäure liegt vermutlich in der Hydrolyseempfindlichkeit der N-Formylgruppe gegenüber sauren Agenzien. Die saure Abspaltung der N-Formylgruppe führt zu Aminomalonsäure, die ihrerseits als sehr instabile Verbindung bekannt ist und deshalb die stark streuenden Abweichungen der Analysenwerte verständlich macht. Mit Hilfe dieser Annahme läßt sich auch die Erscheinung deuten, daß Formaminomalonsäure-monoester bei längerem Stehenlassen zu Zersetzung unter Flüssigwerden neigen, da ihnen von der Darstellung her stets Spuren von HCl anhaften, die in Verbindung mit der Luftfeuchtigkeit die Hydrolyse der N-Formylgruppe bewirken.

A 2. Umsetzung von Acetaminomalonsäure mit Aldehyden

Die Umsetzung der Acetaminomalonsäure mit Formaldehyd im Sinne einer Aldolreaktion böte die Möglichkeit zur Synthese des DL-Serins. In neuerer Zeit hat diese Aminosäure im Zusammenhang mit der Synthese des Cycloserins und mit der Biosynthese des Tryptophans an Interesse gewonnen. Zu ihrer Darstellung wurden bisher hauptsächlich folgende Wege eingeschlagen:

a) Strecker-Synthese mit Glykolaldehyd oder mit Äthoxyacetaldehyd [8) 9) 10) 11)],

b) Claisen-Formylierung von Hippursäureester [12) 13)],

c) Alkylierung von Phthalimidomalonester mit Chlormethyläther [14) 15)],

d) Umwandlung von Acrylestern in 2-Brom-3-alkoxy-(oder -hydroxy-)propionsäureester mit nachfolgender Ammonolyse [16) 17) 18) 19)],

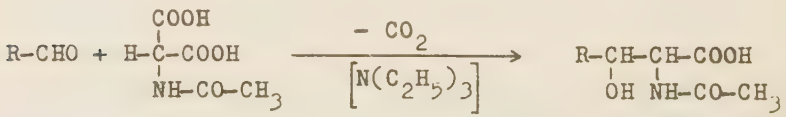
e) Reduktion von Acetaminomalonester mit Natriumborhydrid in Methanol/Wasser [20)],

f) Bromaddition an Acrylamid, Umsetzung des 2.3-Dibrompropionamids mit Methylat zu 2-Brom-3-methoxy-propionamid und nachfolgende Ammonolyse [21)],

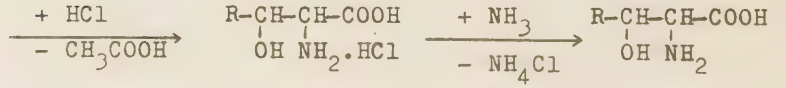
g) Addition von Formaldehyd an Acetaminomalonester mit anschließender Esterverseifung, Decarboxylierung und Hydrolyse der N-Acetylgruppe [2)].

Keine dieser Synthesen vermag vollauf zu befriedigen, weil entweder die Ausgangsmaterialien schlecht zugänglich und die Syntheseschritte unvollkommen sind, oder weil die Isolierung des bei Anwesenheit von Verunreinigungen wenig kristallisationsfreudigen Serins aus dem Hydrolysengemisch Schwierigkeiten bereitet.

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß die Darstellung von DL-Serin aus Acetaminomalonsäure und Formaldehyd mit einer Ausbeute von 62 % d.Th. glatt gelingt. Sie verläuft über folgende Stufen (R = H):



(6)



(7)

Als Primärprodukt war bei dieser Synthese die Hydroxymethyl-acetaminomalonsäure zu erwarten, deren Isolierung bereits von J.A.King [2)] als schwierig beschrieben wurde. Tatsächlich konnte die Säure nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Man erhielt stets blaßgelbe Sirupe,

die auch bei langem Stehen unter Kühlung keine Neigung zur Kristallisation zeigten. Auch das nach Decarboxylierung der Hydroxymethyl-acetaminomalonsäure zu erwartende N-Acetylserin ist nach Untersuchungen von R.L.M.Synge [22] eine sirupartige Substanz, und erst das durch hydrolytische Abspaltung der N-Acetylgruppe entstehende DL-Serinhydrochlorid ist kristallisiert.

Da die Zwischenstufen der Synthese in reiner Form gar nicht oder schwer faßbar sind, wurde auf ihre Isolierung verzichtet.

Für die Umsetzung von Acetaminomalonsäure mit Aldehyden hat sich Triäthylamin als günstigster Katalysator erwiesen. Kaliumcarbonat [23] und Natriumbicarbonat [24], die sich bei ähnlichen Reaktionen bewährt hatten, blieben in ihrer Wirksamkeit weit hinter Triäthylamin zurück. Bei der Verwendung von katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure war überhaupt keine Reaktion festzustellen.

Dikalium-acetaminomalonat reagierte nicht mit Formaldehyd. Das eingesetzte Salz konnte quantitativ zurückgewonnen werden.

In gleicher Weise wie mit Formaldehyd, läßt sich Acetaminomalonsäure mit Acetaldehyd umsetzen.(Gleichungen 6 und 7, R = CH_3-). Man erhält dabei ein Threoningemisch in einer Ausbeute von 5o % d.Th. Das Produkt fiel bei der Synthese als Öl an, das erst nach mehrmonatigem Stehen unter absol. Äther und unter Kühlung zu kristallisieren begann.

Diese mangelnde Kristallisationstendenz zeigten auch fast alle anderen untersuchten 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren. Sie ist wahrscheinlich auf das Vorhandensein schwer zu beseitigender Verunreinigungen zurückzuführen; denn einerseits ist das Rohgemisch der Aminosäuren durch Reagenzienreste aus der Synthese belastet, andererseits findet bei der sauren Hydrolyse stets in gewissem Umfang eine Zersetzung der 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren statt, die nach Untersuchungen von Th.Wieland [26] und anderen [27] [28] zu 2-Keto-fettsäuren führt. Im Falle des Threonins entsteht

die 2-Keto-buttersäure, die den charakteristischen Bouillongeruch von Proteinhydrolysaten verursacht. Die Annahme vom kristallisationshemmenden Einfluß der Verunreinigungen wird gestützt durch die Beobachtung, daß sich die Kristallisationseigenschaften von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren bei mehrfachem Umkristallisieren auffällig verbessern.

Um das Rohgemisch der Aminosäuren trotz schlechter Kristallisationseigenschaften auf den Gehalt an 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren prüfen zu können, wurde die Papierchromatographie zu Hilfe genommen, die eine einfache und schnelle qualitative Untersuchung der Reaktionsprodukte gestattet.

Die bei der Synthese primär anfallenden N-Acetylverbindungen der Aminosäuren, die sich auch im Hochvakuum nicht destillieren lassen, wurden durch Kochen mit konz. wäßr. HCl in die Aminosäure-hydrochloride übergeführt, die sich ohne weitere Reinigung chromatographieren ließen.

Das System Pyridin-Wasser (65:35) [29] erwies sich nach zahlreichen Versuchen mit anderen Solventienkombinationen als ein in jeder Hinsicht befriedigendes Fließmittel. Es erlaubte die zeitsparende aufsteigende Chromatographie, lieferte nach Entwicklung der Chromatogramme streng diskrete Flecke und zeigte in jedem untersuchten Fall ausreichende Trenneffekte.

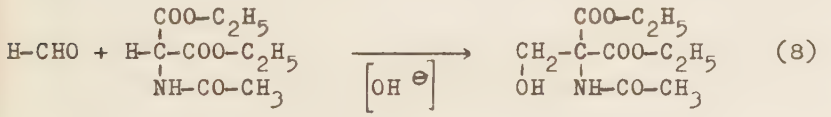
Nachdem die Umsetzung von Formaldehyd und Acetaldehyd mit Acetaminomalonsäure gelungen war, sollte auch Benzaldehyd mit der Säure zur Reaktion gebracht werden, was jedoch nicht gelang. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemischs wurde der eingesetzte Benzaldehyd zu 95 % zurückerhalten.

Auch 4-Hydroxy-benzaldehyd ließ sich nicht mit Acetaminomalonsäure umsetzen. In diesem Fall konnte man den Aldehyd zu 96 % unverändert wiedergewinnen.

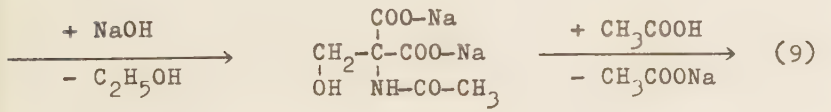
B) Die Acylaminomalonsäure-diester und ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Aldehyden

B 1. Umsetzung von Acetaminomalonsäure-dimethylester mit Aldehyden

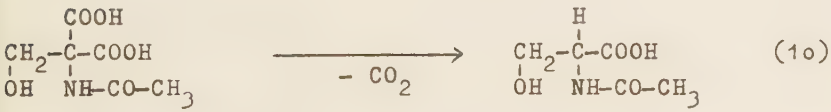
Die Addition von Formaldehyd an Acetaminomalonsäure-diäthylester wurde bereits im Jahre 1947 von J.A.King [2] zur Synthese von DL-Serin ausgenutzt. Die Kingsche Synthese verläuft über folgende Stufen:



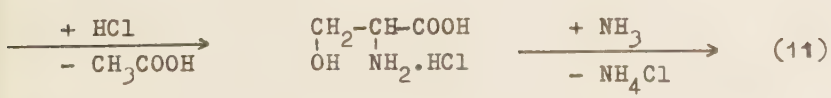
(8)



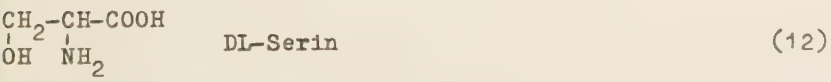
(9)



(10)



(11)



DL-Serin (12)

Bei Verzicht auf die Isolierung von Zwischenprodukten ist DL-Serin auf diese Weise in einer Ausbeute von 65 % erhältlich. Der Nachteil des Kingschen Verfahrens liegt jedoch darin, daß eine alkalische Esterverseifung unumgänglich ist,

da die saure Totalhydrolyse zum vollständigen Zusammenbruch des Moleküls führt. Man muß also hier das DL-Serin von den bei der alkalischen Verseifung des Hydroxymethyl-acetaminomalonsäure-diäthylesters entstandenen Salzen abtrennen. Das gelingt durch erschöpfende Extraktion des Reaktionsgemischs mit heißem Alkohol, doch tritt dabei eine weitgehende Veresterung des DL-Serins ein. Um schließlich zum reinen DL-Serin zu gelangen, ist eine erneute Esterverseifung erforderlich, die weitere Zersetzung des ohnehin recht hydrolyseempfindlichen Produktes zur Folge hat.

Die genannten Nachteile werden vermieden, wenn man einen Austausch der Reaktionsstufen vornimmt, d.h. wenn man die Esterverseifung vor der Addition von Formaldehyd vornimmt. Bei oberflächlicher Betrachtung scheint das nur eine geringfügige Abwandlung des Kingschen Verfahrens darzustellen. Das ist jedoch nicht der Fall. Vielmehr handelt es sich bei der Verwendung von Acetaminomalonsäure und von den später zu besprechenden Acetaminomalonsäure-monoestern um Ausgangsmaterialien, die für Aminosäuresynthesen grundsätzlich neu sind, da sie sich im Gegensatz zu den Acylaminomalonsäure-diestern leicht auch mit anderen Aldehyden umsetzen lassen und deshalb ein wesentlich breiteres Anwendungsspektrum besitzen.

In gleicher Weise wie der Acetaminomalonsäure-diäthylester reagiert auch der Acetaminomalonsäure-dimethylester mit Formaldehyd in guter Ausbeute zur entsprechenden Hydroxymethylverbindung, die 1 Mol Kristallwasser enthält.

Die Umsetzung von Acetaminomalonsäure-dimethylester mit Acetaldehyd unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylamin bei Raumtemperatur gelang nicht. Dasselbe Resultat ergab sich bei der Verwendung von Kaliumcarbonat und von Triäthylamin/Eisessig als Katalysator. Nach alkalischer Esterverseifung und saurer Hydrolyse der N-Acetylgruppe war das zu erwartende Threonin papierchromatographisch nur in sehr geringen Spuren nachweisbar. Aus anderen Versuchsansätzen konnte der eingesetzte Ester zu 98 % wieder isoliert werden.

Unter gleichen Bedingungen konnte auch bei Verwendung von Benzaldehyd als Carbonylkomponente keine Aldolreaktion beobachtet werden. Der eingesetzte Ester ließ sich aus dem Reaktionsgemisch zu 98 % unverändert zurückerhalten.

4-Hydroxy-benzaldehyd und Anisaldehyd reagierten ebenfalls nicht mit Acetaminomalonsäure-dimethylester. Beide Aldehyde konnten aus den Reaktionsgemischen zu je 95 % wieder isoliert werden.

Schließlich wurde versucht, 4-Nitro-benzaldehyd mit Acetaminomalonsäure-dimethylester umzusetzen. Nach Beendigung des Versuchs wurde der flüssige Anteil des Reaktionsgemischs, in dem sich der gesamte Aldehyd befand, bis fast zur Trockne eingedampft. Ein aliquoter Teil des Rückstands wurde aus alkoholischer Lösung in der Siedehitze mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin gefällt und der Niederschlag nach Absaugen und 3o Min. Trocknen bei 1o5° ausgewogen. Durch Umrechnung auf die Gesamtmenge des Rückstands und auf die Menge des eingesetzten Aldehyds wurde gefunden, daß der 4-Nitro-benzaldehyd zu 9o % unverändert geblieben war.

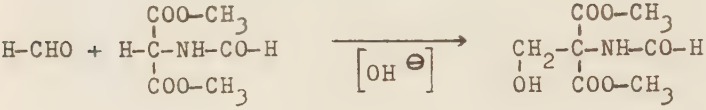
Diese indirekte Methode zur Ermittlung des Umsetzungsgrades durch Aldehydbestimmung wurde bei den untersuchten Aldolreaktionen immer dann angewendet, wenn sich keiner der Reaktionspartner in Substanz quantitativ aus dem Reaktionsgemisch herausholen ließ.

B 2. Umsetzung von Formaminomalonsäure-dimethylester mit Aldehyden

Die Ergebnisse der Umsetzungen von Formaminomalonsäure-dimethylester mit verschiedenen Aldehyden waren grundsätzlich denen des Acetaminomalonsäure-dimethylesters gleich.

Formaldehyd reagierte mit Formaminomalonsäure-dimethylester unter Alkalikatalyse bei Raumtemperatur in praktisch quantitativer Ausbeute zum bisher nicht bekannten

Hydroxymethyl-formaminomalonsäure-dimethylester, der im Gegensatz zum Hydroxymethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester kein Kristallwasser enthält.



(13)

Mit Acetaldehyd reagierte Formaminomalonsäure-dimethylester unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylamin bei Raumtemperatur nicht. Nach alkalischer Esterverseifung und saurer Hydrolyse der N-Formylgruppe waren papierchromatographisch nur Spuren von Threonin nachweisbar. In einem anderen Fall wurde der eingesetzte Ester praktisch quantitativ wieder isoliert. Dasselbe war bei der Verwendung von Benzaldehyd als Carbonylkomponente der Fall.

Auch 4-Hydroxy-benzaldehyd und Anisaldehyd lieferten mit Formaminomalonsäure-dimethylester kein Aldolreaktionsprodukt. Die eingesetzten Aldehyde ließen sich aus den Reaktionsgemischen zu 97 % bzw. zu 96 % wieder isolieren.

Tabelle 1

Aldehyd	Ausbeute an Rk.prod. %	Zurückgewonnener Ester %	Aldehyd %
Formaldehyd	100 (100)	- (-)	- (-)
Acetaldehyd	- (-)	100 (99)	- (-)
Benzaldehyd	- (-)	100 (98)	- (-)
4-Hydroxy-benzaldehyd	- (-)	- (-)	97 (95)
Anisaldehyd	- (-)	- (-)	96 (95)

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Umsetzungen von Acylaminomalonsäure-dimethylestern mit Aldehyden zusammengestellt. Dabei gelten die in Klammern gesetzten Zahlen für

Acetaminomalonsäure-dimethylester, die nicht in Klammern gesetzten für Formaminomalonsäure-dimethylester.

C) Die Acetaminomalonsäure-monoester und ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Aldehyden

Die Acetaminomalonsäure-monoester sind bisher wenig beachtet worden. Erst durch die Auffindung ihrer Aminomethylierung mit Formaldehyd und sek. Amin durch H.Hellmann, K.Teichmann und F.Lingens [3], die zu den für Michael-Additionen brauchbaren 2-Acetamino-acrylestern führt, wurde ihnen ein weites Anwendungsgebiet erschlossen. Von den genannten Autoren wurde der Acetaminomalonsäure-monomethylester beschrieben, während der Acetaminomalonsäure-monoäthylester bereits durch Arbeiten von N.F.Albertson und Mitarbeitern [30] bekannt war.

Im allgemeinen werden die Acylaminomalonsäure-monoester durch Halbverseifung der entsprechenden Diester mit der stöchiometrischen Menge absol. alkoholischer KOH in absol. Alkohol dargestellt, wobei zunächst die Mono-kaliumsalze entstehen, die anschließend mit absol. alkoholischer HCl in absol. Alkohol in die freien Halbester übergeführt werden. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß die Verwendung absol. Lösungsmittel nicht erforderlich ist, da die resultierende Ausbeuteverminderung nur sehr gering ist.

Es hat sich nun gezeigt, daß Acylaminomalonsäure-monoester nicht nur durch Aminomethylgruppen elektrophil substituierbar sind, sondern daß sie auch anderen elektrophilen Substitutionsreaktionen sehr gut zugänglich sind. Von diesen wurde vor allem die Aldolreaktion untersucht, die unmittelbar zu Derivaten von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren führt. Sie wird im folgenden beschrieben.

Alle Versuche wurden zur Einhaltung vergleichbarer Bedingungen unter Verwendung äquimolarer Mengen Triäthylamin bei Raumtemperatur durchgeführt. Als C-H-acide Ausgangs-

komponenten dienten entweder Acetaminomalonsäure-monomethylester oder -monoäthylester.

C 1. Umsetzungen mit aliphatischen Aldehyden

Acetaminomalonsäure-monomethylester reagiert in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur mit wäßriger Formaldehydlösung unter gleichzeitiger Decarboxylierung. Der dabei vermutlich entstehende N-Acetylserin-methylester konnte nicht isoliert werden, da er auch bei Hochvakuumdestillation vollständige Zersetzung erleidet. Aus diesem Grunde wurde das sirupöse Primärprodukt der Synthese durch einstündiges Kochen mit konz. wäßr. HCl unter Rückfluß hydrolysiert. Dabei trat neben Abspaltung der N-Acetylgruppe eine Esterverseifung ein. Die Aufarbeitung des Hydrolysats in der üblichen Weise (Behandeln mit konz. wäßr. NH_3, Ausfällen der Aminosäure durch Zusatz von Alkohol) lieferte papierchromatographisch reines, kristallisiertes DL-Serin in einer Ausbeute von 72 % d.Th., bezogen auf den eingesetzten Halbester. Die Reaktion verläuft offenbar nach folgendem Schema (R = -H) (R' = CH_3- oder C_2H_5-):

$$R\text{-}CHO + H\text{-}\underset{\displaystyle NH\text{-}CO\text{-}CH_3}{\overset{\displaystyle COOH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}\text{-}COO\text{-}R' \xrightarrow[\left[N(C_2H_5)_3\right]]{-\,CO_2} R\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}\text{-}\underset{\displaystyle NH\text{-}CO\text{-}CH_3}{\overset{\displaystyle }{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}\text{-}COO\text{-}R' \qquad (14)$$

$$\xrightarrow[-\,CH_3COOH\\-\,R'OH]{+\,HCl} R\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle }{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}\text{-}\underset{\displaystyle NH_2.HCl}{\overset{\displaystyle }{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}\text{-}COOH \xrightarrow[-\,NH_4Cl]{+\,NH_3} R\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle }{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\overset{\displaystyle }{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}\text{-}COOH \qquad (15)$$

Die Darstellung von DL-Serin gelingt also auf diese Weise aus Acetaminomalonsäure-monoestern und Formaldehyd in einer "Eintopf-Reaktion", die bei guten Ausbeuten keinerlei präparative Schwierigkeiten bietet.

In grundsätzlich gleicher Weise ließ sich Acetaldehyd mit Acetaminomalonsäure-monoestern zu der homologen 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäure Threonin umsetzen, die bei dieser Synthese kristallisiert und papierchromatographisch rein in einer Ausbeute von 53 % d.Th. entstand (Gleichungen 14 und 15, R = CH_3-).

Beim Threonin komplizieren sich die konfigurativen Verhältnisse gegenüber dem Serin durch ein zweites Asymmetriezentrum (Kohlenstoffatom 3), das die Ausbildung der stereoisomeren, über einen Oxazolinring invertierbaren threo- und erythro-Formen ermöglicht.

Das Auftreten von 4 stereoisomeren Formen ist von allen Verbindungen bekannt, die über zwei asymmetrische Kohlenstoffatome verfügen. Das gilt in gleicher Weise für alle 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren bzw. deren Derivate, mit Ausnahme des Serins.

In allen IR-Spektren der im Verlauf dieser Arbeit dargestellten 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäureverbindungen ließ sich eine von W.Drell [31] im Bereich von 11.9 - 11.95 μ geforderte Bande nachweisen, die für erythro-Verbindungen charakteristisch ist. Im Fall des Threonins, das auf die oben angegebene Weise synthetisiert wurde, konnte durch mikrobiologischen Test das Verhältnis threo zu erythro wie 5 % zu 95 % ermittelt werden.

Wie Untersuchungen von D.O.Holland und Mitarbeitern [32] und anderen Autoren [33) 34) 35) 36)] ergeben haben, sind die Stereoisomerenverhältnisse von Syntheseprodukten mit zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen von den gewählten Versuchsbedingungen abhängig. Auch bei der in dieser Arbeit beschriebenen Synthese von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäureverbindungen ist durch geeignete Variation der Bedingungen (Lösungsmittel, Katalysator) eine Beeinflussung des Stereoisomerenverhältnisses zugunsten der pharmakologisch stärker interessierenden threo-Verbindungen möglich [63].

Im Sinne der Reaktionsschemata 14 und 15 ließen sich Acetaminomalonsäure-monoester auch mit den höheren homologen

unverzweigten aliphatischen Aldehyden umsetzen. So ergaben die Umsetzungen mit Propionaldehyd (R = C_2H_5-), n-Butyraldehyd (R = C_3H_7-), n-Valeraldehyd (R = C_4H_9-), n-Hexanal (R = C_5H_{11}-), Önanthaldehyd (R = C_6H_{13}-) und n-Octanal (R = C_7H_{15}-) zusammen mit denen des Form- und des Acetaldehyds die lückenlose, homologe Reihe der ersten acht geradkettigen 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren, die zum Teil bisher nicht bekannt waren.

Tabelle 2

Syntheseprodukt	Ausb. %	Schmp. °C	R_f	Literatur
Serin	72	246	0.58	2) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) 21)
Threonin	53	234	0.62	30) 37) 38) 39) 40) 41) 42) 43) 44) 45) 46) 47)
3-Hydroxy-norvalin	44	231	0.66	38) 48) 49) 50) 51) 52) 53)
3-Hydroxy-norleucin	51	228	0.69	54) 55) 56) 57)
2-Amino-3-hydroxy-önanthsäure	11	223	0.72	-
2-Amino-3-hydroxy-caprylsäure	8	221	0.77	-
2-Amino-3-hydroxy-pelargonsäure	2	217	0.80	-
2-Amino-3-hydroxy-caprinsäure	0.5	202	0.82	-

Während bei den ersten Gliedern der Reihe der Zwitterionencharakter der freien Aminosäuren dominiert, überwiegt mit zunehmender Kettenlänge der organische Charakter. Das deutet sich an in abnehmender Wasser- und zunehmender Alkohollöslichkeit der Verbindungen. Während die ersten Verbindungen

der Reihe durch Alkoholzusatz aus wäßrigen Lösungen ausgefällt werden, sind die letzten Glieder in Alkohol gut löslich, lassen sich jedoch aus Wasser umkristallisieren. Die Schmelzpunkte der Verbindungen sinken mit zunehmender Kettenlänge ab, während die R_f-Werte für das System Pyridin/Wasser [29] kontinuierlich ansteigen (vgl. Tabelle 2).

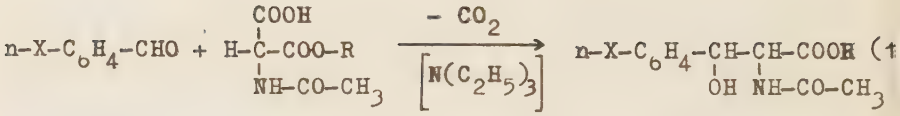
Versuche zur Umsetzung von Acetaminomalonsäure-monoestern mit verzweigtkettigen aliphatischen Aldehyden (iso-Butyraldehyd, iso-Valeraldehyd, Diäthylacetaldehyd und 2-Äthylhexanal) führten zu keinen definierten Reaktionsprodukten. Wie Stuart-Briegleb-Kalottenmodelle der möglichen Reaktionsprodukte zeigen, sind diese für den Fall der in 2-Stellung verzweigten Aldehyde stark drehungsbehindert, so daß das Mißlingen der Umsetzungen mit diesen Aldehyden eventuell durch sterische Gründe zu erklären ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Umsetzung von unverzweigten aliphatischen Aldehyden mit Acetaminomalonsäure-monoestern in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur eine befriedigende, generelle Synthese von unverzweigten alipnatischen 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren ermöglicht.

C 2. Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden

C 2. a) Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden, die keine oder nur elektronensaugende Substituenten tragen

In Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur lassen sich Acetaminomalonsäure-monoester mit Benzaldehyd und aromatischen Aldehyden, die elektronensaugende Substituenten tragen, unter gleichzeitiger Decarboxylierung mit guten Ausbeuten zu den entsprechenden N-Acetyl-3-arylserinestern umsetzen. Die Reaktionen verlaufen prinzipiell nach dem folgenden Schema,



wobei X die Art des Substituenten und n seine Stellung zur Aldehydfunktion kennzeichnen soll. R war in allen Fällen CH_3- oder C_2H_5-. Die in der oben angegebenen Weise erhaltenen Verbindungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3

n	X	R	Ausb.	Schmp.
-	-H	$-C_2H_5$	76 %	14o°
2	$-NO_2$	$-C_2H_5$	52 %	142°
3	$-NO_2$	$-CH_3$	36 %	147°
4	$-NO_2$	$-CH_3$	69 %	177°
4	$-NO_2$	$-C_2H_5$	7o %	148°
2	-Cl	$-C_2H_5$	54 %	1o6°
3	-Cl	$-C_2H_5$	59 %	96°
4	-Cl	$-C_2H_5$	64 %	125°
4	$-COO-CH_3$	$-C_2H_5$	66 %	132°

Von besonderem Interesse ist dabei das Reaktionsprodukt von Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 4-Nitro-benzaldehyd, der N-Acetyl-4-nitro-phenylserin-äthylester. Diese Verbindung [58] ist eine unmittelbare Vorstufe des Chloramphenicols.

Das Antibioticum Chloramphenicol (Chloromycetin) wurde 1947 zum ersten Mal aus Streptomyces venezuelae mikrobiologisch isoliert. Es ist ein Breitband-Antibioticum, das auf grampositive und gramnegative Bakterien, sowie auf eine

Anzahl großer Viren wirkt und nur wenig Bakterienresistenz zeigt. Seiner chemischen Konstitution nach ist es ein N-Dichloracetyl-4-nitro-phenylserinol [59] und damit der erste bekannte Naturstoff mit einer Nitrogruppe. Auch diese Verbindung besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, jedoch ist von allen möglichen Isomeren nur die D-(-)-threo-Form pharmakologisch wirksam. Daher kommt von allen Synthesen des relativ einfach gebauten Naturstoffs nur denjenigen eine Bedeutung zu, die stereospezifisch verlaufen, d.h. die gleich zu Produkten der threo-Reihe führen. Aufgrund dieser Forderung haben sich bisher nur drei Synthesen von D-(-)-threo-Chloramphenicol bewährt:

aa) Synthese der Firma Parke Davis (USA) [59]. Sie führt in 9 Stufen vom 4-Nitro-acetophenon aus über ω-Brom-4-nitro-acetophenon, Ersatz des Broms durch die Aminogruppe mittels Hexamethylentetramin, N-Acetylierung, Hydroxymethylierung mit Formaldehyd, Meerwein-Pondorf-Reduktion der Oxogruppe, Hydrolyse der N-Acetylgruppe, Racematspaltung und anschließende N-Dichloracetylierung mit Dichloressigester zum D-(-)-threo-Chloramphenicol. Der stereospezifisch verlaufende Reaktionsschritt ist dabei die Meerwein-Pondorf-Reduktion der Oxogruppe.

ab) Synthese der Firma C.H. Boehringer Sohn [60]. Sie führt in 7 Stufen vom Zimtalkohol ausgehend über das durch Addition von BrOH erhaltene 1-Phenyl-2-brom-propandiol-1.3, dessen Ketalisierung mit Aceton und P_2O_5, Racematspaltung, Aminierung, N-Dichloracetylierung, Nitrierung in 4-Stellung des aromatischen Kerns und anschließende Verseifung des dabei nach Spaltung des Ketals entstandenen Disalpetersäureesters mit Wasser in Gegenwart von Ferrosalz zum D-(-)-threo-Chloramphenicol. Bei dieser Synthese verläuft die Aminierung stereospezifisch.

ac) Synthese der Firmen Farbwerke Hoechst und Farbenfabriken Bayer [58) 61) 62]. Diese Synthese ist die einfachste, da sie bereits in 5 Stufen zum Chloramphenicol

führt. Dabei wird 4-Nitro-benzaldehyd mit Glykokoll im Sinne einer Aldolreaktion zum 4-Nitro-phenylserin umgesetzt, dieses verestert und nach Racematspaltung N-dichloracetyliert. Der N-Dichloracetyl-4-nitro-phenylserinester läßt sich nun entweder direkt mit $NaBH_4$ zum Serinol reduzieren, oder er wird nach Umwandlung in das Azid ebenfalls durch $NaBH_4$ in das D-(-)-threo-Chloramphenicol übergeführt. Stereospezifisch verläuft hier die Aldolreaktion, die nach Untersuchungen von G.Ehrhart und Mitarbeitern [58] bei Verwendung von Kalk als Katalysator nur das der threo-Reihe angehörende Produkt liefert.

Aus der Synthese ac ergibt sich die Bedeutung des aus Acetaminomalonsäure-monoester und 4-Nitro-benzaldehyd dargestellten N-Acetyl-4-nitro-phenylserinesters für eine neue Chloramphenicolsynthese, wenn es (vgl. S.27) gelingt, die Aldolreaktion in die threo-Reihe zu lenken. Der in diesem Fall entstehende threo-N-Acetyl-4-nitro-phenylserinester ließe sich unschwer einer Racematspaltung unterwerfen, in das N-Dichloracetylderivat überführen und anschließend mit $NaBH_4$ [63] zum D-(-)-threo-Chloramphenicol reduzieren.

Außer den in Tabelle 3 angeführten Aldehyden wurden noch einige andere Aldehyde zur Umsetzung mit Acetaminomalonsäure-monoestern herangezogen. Im Fall des 4-Acetoxy-benzaldehyds konnte kein definiertes Reaktionsprodukt gefaßt werden. Jedoch enthielt das Reaktionsgemisch bei Bestimmung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin nur noch 54 % des eingesetzten Aldehyds. Dieses Ergebnis korrespondiert mit dem des O-Acetyl-vanillins, wobei 60 % der eingesetzten Carbonylkomponente unverändert blieben. In diesem Fall konnte nach salzsaurer Hydrolyse des Reaktionsgemischs auch eine neue Aminosäure mit R_f 0.72 nachgewiesen werden.

C 2. b) Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden, die elektronenschiebende Substituenten tragen

Aromatische Aldehyde mit elektronenschiebenden Substituenten reagierten in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur nicht mit Acetaminomalonsäure-monoestern. Durch Isolierung in Substanz oder durch Fällung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin konnte nachgewiesen werden, daß die eingesetzten Aldehyde in den verschiedenen Reaktionsgemischen größtenteils unverändert geblieben waren (vgl. Tabelle 4, Bezeichnungsweise wie in Tabelle 3).

Tabelle 4

n	X	Aldehydbestimmung
2	-OH	-
3	-OH	66 %
4	-OH	93 %
4	$-OCH_3$	98 %
4	$-N(CH_3)_2$	98 %

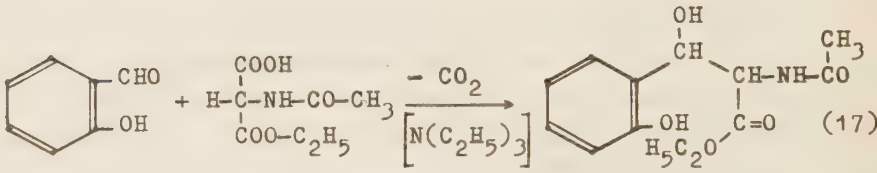
Die Abweichung des Wertes für unveränderten Aldehyd war für den Fall des 3-Hydroxy-benzaldehyds aus später zu besprechenden, elektronentheoretischen Gründen zu erwarten. Sie ist offenbar auf eine teilweise Reaktion des Aldehyds mit Acetaminomalonsäure-monoester zum Aldolprodukt zurückzuführen. In Übereinstimmung damit konnte nach salzsaurer Hydrolyse des Reaktionsgemischs das Auftreten einer neuen Aminosäure mit dem R_f-Wert 0.79 nachgewiesen werden.

Einen unerwarteten Verlauf nahm dagegen die Umsetzung von Salicylaldehyd mit Acetaminomalonsäure-monoäthylester, die ihre Analogie in der Perkin-Reaktion von Salicylaldehyd mit Malonsäure zum Cumarin findet. Aus dem Reaktionsgemisch schieden sich nach einigen Tagen lange, seidenglänzende Nadeln ab, die sich durch Schmelzpunkt, Misch-

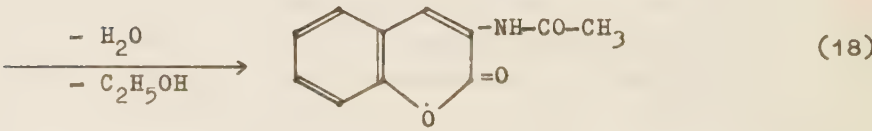
schmelzpunkt, IR-Spektrum und Analyse eindeutig als 3-Acetamino-cumarin (Ausbeute 33 % d.Th.) identifizieren ließen.

Diese Verbindung war bereits durch F.W.Linch [64] bekannt, der Salicylaldehyd mit Acetessigester zu 3-Acetyl-cumarin kondensieren konnte, das er durch Oximierung und anschließende Beckmannsche Umlagerung des Oxims mit PCl_5 in Acetamino-cumarin überführte.

Das aus Salicylaldehyd und Acetaminomalonsäure-monoäthylester gewonnene 3-Acetamino-cumarin ist vermutlich nach dem folgenden Schema entstanden:



(17)



(18)

Daß die aus elektronentheoretischen Gründen unerwartete Reaktion im Fall des Salicylaldehyds mit Acetaminomalonsäure-monoäthylester gelingt, deutet auf den Gleichgewichtscharakter der Aldolreaktion hin. Denn während das Gleichgewicht bei "mißlingenden" Reaktionen fast vollständig auf Seiten der Komponenten liegt, verschiebt es sich bei "gelingenden" mehr oder weniger in Richtung des Aldolprodukts K_1K_2.

(19)

Aus diesem Grunde liegt auch bei der obengenannten Umsetzung das Aldolprodukt in einer geringen, endlichen Gleichge-

wichtskonzentration vor. Das Gleichgewicht wird jedoch durch den spontanen, irreversiblen Ringschluß des Aldolprodukts zum 3-Acetamino-cumarin fortlaufend gestört. Es muß sich dauernd neu einstellen durch Verschiebung nach der rechten Seite, wodurch eine zwanglose Deutung der Entstehung von 3-Acetamino-cumarin gegeben ist.

C 3. Umsetzungen mit heterocyclischen Aldehyden

In Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur lassen sich auch heterocyclische Aldehyde mit Acetaminomalonsäuremonoäthylester unter gleichzeitiger Decarboxylierung im Sinne einer Aldolreaktion umsetzen. Diese Umsetzungen folgen dem Schema 16, wobei an die Stelle von n-X-C_6H_4- der heterocyclische Rest tritt. Unter Verwendung von Acetaminomalonsäure-monoäthylester ließ sich eine Reihe bisher nicht bekannter Verbindungen darstellen, die in Tabelle 5 zusammengefaßt sind.

Tabelle 5

Aldehyd	Ausbeute	Schmp.	Aldehyd-bestimmung
Pyridin-2-aldehyd	56 %	125°	-
Pyridin-3-aldehyd	65 %	155°	-
Pyridin-4-aldehyd	60 %	121°	-
Furfurol	47 %	123°	-
Indol-3-aldehyd	-	-	99 %

C 4. Umsetzungen mit einigen anderen Aldehyden

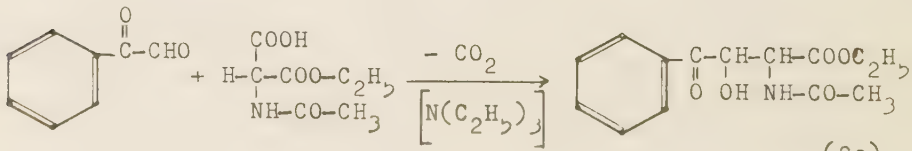
Um auch 2.3-ungesättigte Aldehyde auf ihre Brauchbarkeit für die Addition an Acetaminomalonsäure-monoester zu prüfen, wurde Crotonaldehyd in Gegenwart von Triäthylamin

bei Raumtemperatur eingesetzt. Die unmittelbar nach Vereinigung der Komponenten einsetzende Gasentwicklung deutete auf den gewünschten Ablauf der Reaktion hin, jedoch verharzten die Reaktionsgemische bei der Aufarbeitung stets vollständig.

Auch beim Versuch der Umsetzung mit Zimtaldehyd unter gleichen Bedingungen konnte kein definiertes Reaktionsprodukt gefaßt werden. Es ergaben sich stets Öle, in denen der eingesetzte Aldehyd noch zu 22 % unverändert vorlag (Bestimmung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin). Dieses Ergebnis korrespondiert in auffälliger Weise mit dem der Umsetzung von Benzaldehyd, bei der das Aldolprodukt in 76-proz. Ausbeute gefaßt werden konnte. Der direkte Nachweis einer neuen, ungesättigten 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäure nach alkalischer oder saurer Hydrolyse der Reaktionsgemische gelang jedoch wegen totaler Verharzung nicht.

D-Glucose trat bei Gegenwart von Triäthylamin überhaupt nicht mit Acetaminomalonsäure-monoestern in Reaktion. Nach salzsaurer Hydrolyse des Reaktionsgemisches war außer Glycin keine andere Aminosäure papierchromatographisch nachweisbar.

Dagegen reagierte Phenylglyoxal unter Triäthylaminkatalyse nach Schema 2o mit Acetaminomalonsäure-mono-äthylester glatt zum erwarteten 2-Acetamino-3-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-buttersäureäthylester:



(2o)

Die Ausbeute an dieser Verbindung betrug 5o % d.Th.

C 5. Versuche zur Umsetzung mit Ketonen

Unter dem katalytischen Einfluß von Triäthylamin konnte bei Raumtemperatur weder bei aliphatischen Ketonen noch bei alicyclischen Ketonen eine Aldolreaktion mit Acetaminomalonsäure-monoestern beobachtet werden. Als Carbonylkomponenten dienten bei diesen Versuchen Aceton, Acetylaceton, Acetonylaceton, 4-Nitro-acetophenon und Cyclohexanon. Zur näheren Untersuchung wurden die Reaktionsgemische nach längerem Stehenlassen salzsauer hydrolysiert und papierchromatographiert. Außer dem durch Decarboxylierung und Hydrolyse aus Acetaminomalonsäure-monoester entstandenen Glycin war in keinem Fall eine neue Aminosäure nachweisbar.

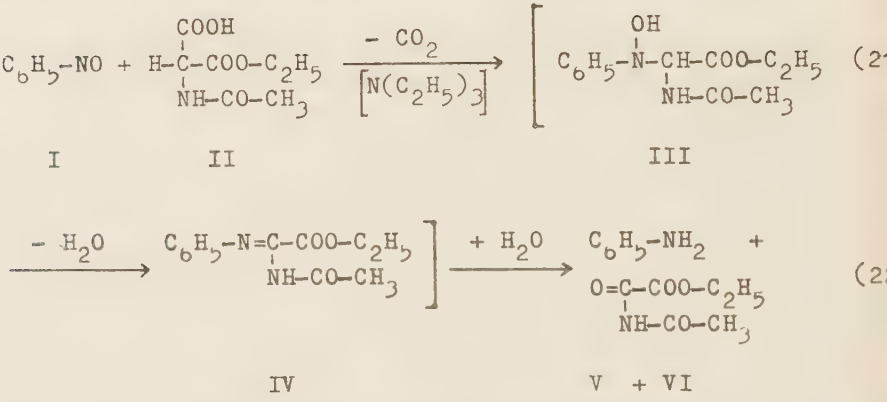
Allein das 2.2'-Dichloraceton reagierte mit Acetaminomalonsäure-monoester unter leichter Gasentwicklung (CO_2), wobei allerdings starke Verharzung eintrat. Dennoch ließ sich nach salzsaurer Hydrolyse des Reaktionsgemischs neben Glycin noch eine weitere Aminosäure mit dem R_f-Wert 0.64 (in Pyridin/Wasser = 65/35) papierchromatographisch nachweisen.

Auch Chloranil reagierte mit Acetaminomalonsäure-monoester unter Decarboxylierung; aber auch hier machte totale Verharzung weitere Untersuchungen des Reaktionsgemischs unmöglich.

C 6. Versuche zur Umsetzung mit carbonylähnlichen Verbindungen

Wie die Bildung von Schiffschen Basen und von Azoverbindungen zeigt, weisen echte Nitrosoverbindungen in ihrem reaktiven Verhalten gegenüber C-H-aciden Verbindungen bzw. gegenüber Aminen enge Parallelen zu den Carbonylverbindungen auf. Aus diesem Grunde wurde versucht, Nitrosobenzol mit Acetaminomalonsäure-monoäthylester zur Reaktion zu bringen. Dabei waren entweder substituierte Phenyl-

hydroxylamine oder deren Folgeprodukte zu erwarten:



I II III (2

IV V + VI (2

Ein substituiertes Phenylhydroxylamin konnte aus dem durch Hochvakuumdestillation aufgearbeiteten Reaktionsgemisch nicht isoliert werden. Stattdessen wurde neben einer größeren Menge Azobenzol wenig Anilin (V) gefunden. Eine dritte Fraktion bestand aus einem zähen, nichtkristallisierenden Öl, das beim Behandeln mit alkohol. KOH lebhaft Ammoniak entwickelte. Die alkalische Lösung wurde anschließend mit HCl angesäuert und mit $CaCl_2$ versetzt. Dabei resultierte ein weißer Niederschlag, dessen verd. schwefelsaure Lösung zugesetztes Kaliumpermanganat rasch entfärbte, was auf die Anwesenheit von Oxalsäure schließen ließ. Das Verhalten des Öls entsprach damit vollständig dem des Oxalsäure-äthylester-N-acetylamids (VI) [65].

Es kann demnach der Schluß gezogen werden, daß sich Nitrosobenzol mit Acetaminomalonsäure-monoäthylester primär zum substituierten Phenylhydroxylamin (III) umsetzt, welches durch spontane Wasserabspaltung in das N-Phenyl-N'-acetyl-oxalsäureäthylester-amidin (IV) übergeht. Dieses ist als Amidin nicht gegen Wasser beständig und wird zum N-Acetyl-oxalsäureäthylester-amid (VI) und zu Anilin (V) hydrolysiert. Schließlich reagiert das Anilin (V) mit unverändertem Nitrosobenzol (I) zu Azobenzol.

D) Theoretische Betrachtungen zur Aldolreaktion an Acylaminomalonsäuren und ihren Estern

Die bereits im Jahre 1856 von L.Chiozza [66] bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit Acetaldehyd in Gegenwart von HCl entdeckte Aldolreaktion läßt sich grundsätzlich basisch und sauer katalysieren, doch ist die mit Säuren durchgeführte im allgemeinen von untergeordneter Bedeutung.

Der Mechanismus basenkatalysierter Aldolreaktionen ist durch zahlreiche Untersuchungen mehrerer Autoren aufgeklärt worden [a) b)]. Nach übereinstimmenden Ansichten beginnt die Reaktion in erster Stufe mit der Ablösung eines Protons von der aktiven Methylengruppe der C-H-aciden Komponente durch einen Protonenacceptor:

(23)

Dabei entstent ein Carbeniation, das in den folgenden Grenzen mesomeriefähig ist:

(24)

Die Möglichkeit zur Ausbildung eines mesomeriefähigen Anions begünstigt die Reaktion 23 erneblich (Mesomeriestabilisierung).

Infolge der unterschiedlichen Elektronenaffinitäten von Kohlenstoff und Sauerstoff ist die in den Grenzen

(25)

mesomeriefähige Carbonylgruppe in der Weise polarisiert, daß am Carbonylkohlenstoffatom ein Ort geringer Elektronendichte vorliegt ("Aufrichtung der Carbonyldoppelbindung"). Dadurch wird das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe zum elektrophilen Agens, das sich mit dem nach Gleichung 23 geschaffenen Anion vereinigen kann:

(26)

Das entstehende Aldolanion stabilisiert sich nun im Sinne eines Säure-Basen-Austausches durch Protonenaufnahme zum Aldol. Die Protonenaufnahme erfolgt von einem anwesenden Protonendonator HB oder von der aktiven Methylengruppe eines anderen Moleküls der C-H-aciden Verbindung, wodurch ein neues reaktionsfähiges Carbeniation geschaffen wird.

(27)

Die basenkatalysierte Aldolreaktion kann als echte elektrophile Substitutionsreaktion angesehen werden, bei der das Kohlenstoffatom der aufpolarisierten Carbonylgruppe als elektrophiles Agens wirksam ist.

Die Schritte 23, 26 und 27 sind Gleichgewichtsreaktionen. Demzufolge ist die Aldolreaktion eine reversible Reaktion, wie von F.G.Fischer und K.Löwenberg [67] und anderen Autoren [68] [69] [70] bestätigt wurde. So kann sich beispielsweise beim Fehlen eines Protonendonators das Gleichgewicht 27 nicht mehr einstellen, wodurch die ganze Aldolreaktion unmöglich wird. Tatsächlich konnte E.Müller [71] [72] nachweisen, daß vorgebildeter Natrium-malonester mit Benzaldehyd nicht reagiert. Dieser Befund wird von

H.Henecka [b] als schlüssiger Beweis für das Auftreten von Carbeniationen in der Aldolreaktion und damit für die Richtigkeit ihrer oben gegebenen theoretischen Deutung gewertet. Wie E.Müller [71] zeigen konnte, kann in speziellen Fällen der Zusatz eines Protonendonators entbehrlich werden (z.B. bei Bildung eines δ-Lactons).

Der Katalysator spielt also im Reaktionsgeschehen der Aldolreaktion als Vermittler von Protonenübergängen eine zentrale Rolle. Besonders bewährt haben sich dabei die Aminsalze organischer Säuren, die als Aldolkatalysatoren durch R.Kuhn und Mitarbeiter [73) 74) 75) 76)] und durch zahlreiche andere Autoren [25) 77) 78) 79) 80) 81) 82) 83) 84) 85)] intensive Bearbeitung erfuhren.

Kondensationen von Aldehyden mit methylenaktiven Carbonsäureestern verlaufen normalerweise in zwei Stufen. Der primären Bildung des Aldolprodukts (Hydroxyalkylverbindung) folgt als zweiter Schritt die Wasserabspaltung zur Alkylidenverbindung:

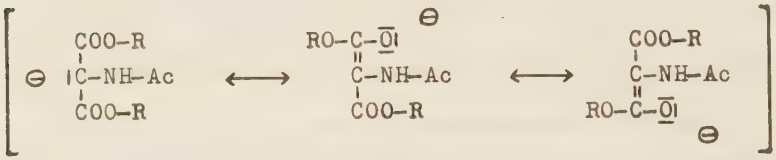
$$R\text{-}CHO + H_2C(COO\text{-}R')_2 \rightleftharpoons R\text{-}CH(OH)\text{-}CH(COO\text{-}R')_2 \rightleftharpoons R\text{-}CH{=}C(COO\text{-}R')_2 \qquad (28)$$

Beim Arbeiten mit Kaliumcarbonat in wäßriger Suspension gelang es H.Gault und Mitarbeitern [86) 87) 88)] und anderen Autoren [23) 89) 90)], Acetessigester und Malonester mit niedrigen aliphatischen Aldehyden in Mono- bzw. Di-alkylolverbindungen überzuführen, die als Acetylderivate stabil und destillierbar sind. Bei der Verwendung von 2-monosubstituierten ß-Ketosäureestern wurden ausschließlich Monoalkylolverbindungen erhalten, wie sie auch für die Acylaminomalonsäurederivate zu erwarten waren.

Die unter A bis C beschriebenen Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß sich in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur nur Acetaminomalonsäure und ihre Monoester mit Aldehyden zu Alkylolverbindungen umsetzen lassen, während

sich die Acylaminomalonsäure-diester unter gleichen Bedingungen gegenüber Aldehyden (mit Ausnahme des Formaldehyds) indifferent verhalten.

Auch bei den Acylaminomalonsäure-diestern muß die Aldolreaktion mit der Ablösung eines Protons vom α-ständigen Kohlenstoffatom eingeleitet werden. Sie wird begünstigt durch die Mesomeriestabilisierung des entstehenden Anions:



(29)

Das Versagen der Aldolreaktion von Acylaminomalonsäure-diestern mit höheren Aldehyden unter den beschriebenen Bedingungen läßt sich in verschiedener Weise interpretieren:

a) Da die Acylaminomalonsäure-diester neutral sind, fehlt bei Katalyse mit Triäthylamin der Protonenspender, so daß sich eventuell das Gleichgewicht 27 nicht einstellen kann. Diese Annahme ist jedoch von vornherein unwahrscheinlich, da erwiesenermaßen ein Säure-Basen-Austausch auch unter Mitwirkung des Lösungsmittels (Wasser, Alkohol) möglich ist. Zudem wurde im Verlauf dieser Arbeit versucht, die Reaktion (mit Acetaldehyd und mit Benzaldehyd) unter Zusatz von Triäthylamin/Eisessig zu erzwingen, wodurch das Resultat nicht geändert wurde.

b) Eine andere Möglichkeit zur Deutung des Mißlingens von Aldolreaktionen an Acylaminomalonsäure-diestern besteht in der Annahme, daß die Protophilie des Triäthylamins nicht zur Ablösung des Protons ausreicht, das Triäthylamin also nicht basisch genug ist. Diese Vermutung verliert dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß Reaktionen von Acylaminomalonsäure-diestern mit Acetaldehyd auch unter Zusatz von wäßrigem Kaliumcarbonat nicht abliefen. Die

Hydroxyäthylierung gelingt dagegen unter den gleichen Bedingungen glatt mit dem unzweifelhaft schwächer C-H-aciden 2-Methyl-acetessigester [23].

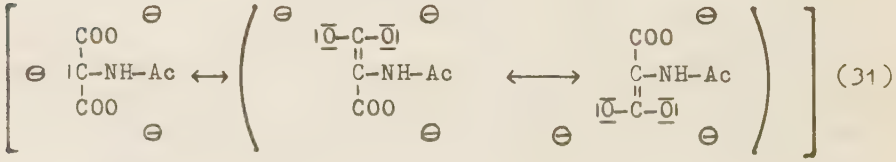
c) Am wahrscheinlichsten ist eine dritte Deutung: Voraussetzung für das Gelingen der eigentlichen Aldolreaktion (Gleichung 26) ist eine ausreichend starke Nucleophilie am α-ständigen Kohlenstoffatom der C-H-aciden Komponente. Das Anion des Acylaminomalonsäure-diesters ist zwar infolge mehrerer Mesomeriemöglichkeiten (Schema 29) relativ stabil, d.h. es bildet sich leicht, doch ist aus dem gleichen Grunde die negative Ladung des Ions über das gesamte System verteilt. Das ist gleichbedeutend mit einer Herabminderung der Nucleophilie des Kohlenstoffatoms 2. Offenbar ist die effektive Nucleophilie am Reaktionsort zu gering, um noch eine Aldolreaktion mit höheren Aldehyden zu erlauben, denn das positivierte Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist ja kein ausgesprochen starkes elektrophiles Agens.

Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß die Hydroxyalkylierung von 2-Methyl-acetessigester mit Acetaldehyd zu 2-Äthylol-2-methyl-acetessigester nach J.Burkhard [23] mit guten Ausbeuten gelingt. Hier fehlt der schwach elektronensaugende, aber offenbar entscheidende Einfluß der Acylaminogruppierung. Stattdessen ist eine Methylgruppe vorhanden, die vermittels ihres Elektronenschubes die Nucleophilie am α-ständigen Kohlenstoffatom in einem für das Gelingen der Reaktion ausreichenden Maße erhöht. Dabei ist vorausgesetzt, daß die elektromeren Effekte von -COO-R und $-CO-CH_3$ vergleichbar sind.

Die Verhältnisse werden noch klarer, wenn man die von H.Hellmann und Mitarbeitern an Acylaminomalonsäure-diestern durchgeführten Benzylierungs- [1] und Aminomethylierungsreaktionen [3] in den Kreis der Betrachtungen einbezieht. Bei diesen Alkylierungen wirken das Benzyl- bzw. das Aminomethylkation [91] als Agenzien mit stark elektrophilem Potential, für deren Angriff die geringe effektive Nucleophilie am Kohlenstoffatom 2 der Diester ausreichte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Mißlingen von Aldolreaktionen an Acylaminomalonsäure-diestern mit höheren Aldehyden vermutlich auf die mangelnde Nucleophilie am Reaktionsort des mesomeren Anions zurückzuführen ist, sowie auf den geringen Grad der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms. Eine sichere Entscheidung dieser diffizilen Frage ist allerdings erst nach weitergehenden Versuchen zu erwarten, die nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit waren.

Betrachtet man das Verhältnis zwischen Nucleophilie und Stabilität beim Carbeniation als Kriterium für das Gelingen einer Aldolreaktion, so läßt sich auch das Verhalten des Dikalium-acetaminomalonats deuten, das selbst gegenüber Formaldehyd völlige Indifferenz zeigte. Als Salz einer relativ starken organischen Säure mit einer starken Base liegt das Dikalium-acetaminomalonat praktisch vollständig dissoziiert vor, es befindet sich also in der Dicarboxylatform. Die Carboxylatgruppen können zur Mesomerie des nach Protonenabspaltung vom Kohlenstoffatom 2 entstehenden Anions nur wenig beisteuern, da sie in sich mesomeriefähige Systeme darstellen, die kaum mit anderen korrespondieren dürften.

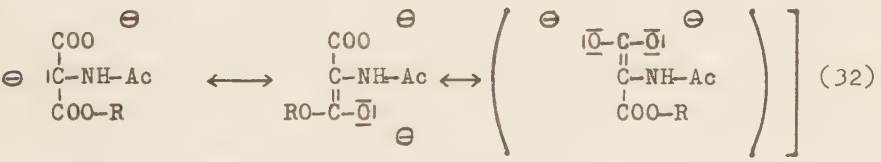


(31)

Deshalb sollte die Ladung des Carbeniations streng am Kohlenstoffatom 2 lokalisiert sein, und nicht, wie im Falle der Acylaminomalonsäure-diester, über das ganze System verteilt. Infolge der mangelnden Mesomeriemöglichkeiten ist andererseits die Stabilität des Carbeniations soweit herabgemindert, daß es aus energetischen Gründen kaum mehr existenzfähig sein dürfte. Tatsächlich sind bisher noch keine Beispiele für Aldolreaktionen mit

vorgebildeten Alkalisalzen der Malonsäure bekannt geworden.

Vom gleichen Standpunkt aus ließe sich auch das Verhalten der Acetaminomalonsäure-monoester deuten. Hier ist nur eine Estergruppierung für die Mesomeriebetätigung im Anion verfügbar. Der Einfluß der Acetaminogruppe ist vergleichsweise gering,und die Carboxylgruppe wird durch Salzbildung (mit dem in äquimolarer Menge zugesetzten Triäthylamin) als Carboxylat größtenteils unwirksam gemacht:



(32)

Damit nähmen die Monoester eine Mittelstellung zwischen den sekundären Salzen und den Diestern ein, bei der offenbar ein für die Aldolreaktion optimales Verhältnis zwischen Stabilität und Nucleophilie im Anion besteht.

Nun wurde aber beobachtet, daß die Monoester schon bei Raumtemperatur unter gleichzeitiger Decarboxylierung mit Aldehyden reagieren. Diese Erscheinung ist auf Basis der oben gegebenen Deutung unverständlich; denn danach sollte bei der Umsetzung von Formaldehyd mit Acetaminomalonsäuremonoäthylester als erstes Reaktionsprodukt der 2-Acetamino-2-carboxy-3-hydroxy-propionsäureäthylester zu erwarten sein. Diese Verbindung wurde jedoch von J.A.King [2] im Verlauf seiner Serinsynthese dargestellt und als durchaus stabil beschrieben (Zers.-Pkt. 112-113°). Wenn auch die Anwesenheit organischer Basen nach Untersuchungen von E.Knoevenagel [18] eine Herabsetzung der Decarboxylierungstemperatur bewirkt, so ist doch eine Depression um 90° unwahrscheinlich. Sie wurde in derartigem Ausmaß nie beobachtet; vielmehr mußte die Decarboxylierung bei Umsetzungen von Aldehyden mit Malonsäure [92]

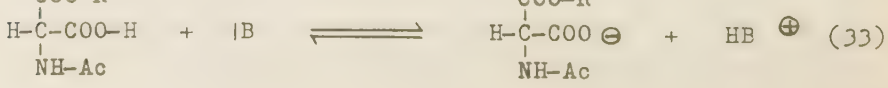
93) 94) 95) oder mit Malonsäurehalbestern 96) stets durch Erhitzen auf etwa 100° erzwungen werden. Es ist also nicht einzusehen, aus welchem Grund der 2-Acetamino-2-carboxy-3-hydroxy-propionsäureäthylester gerade bei der obigen Reaktion spontan unter CO_2-Eliminierung zerfallen sollte.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer anderen Deutung für den Ablauf der Reaktion zwischen Aldehyden und Acetaminomalonsäure-monoestern.

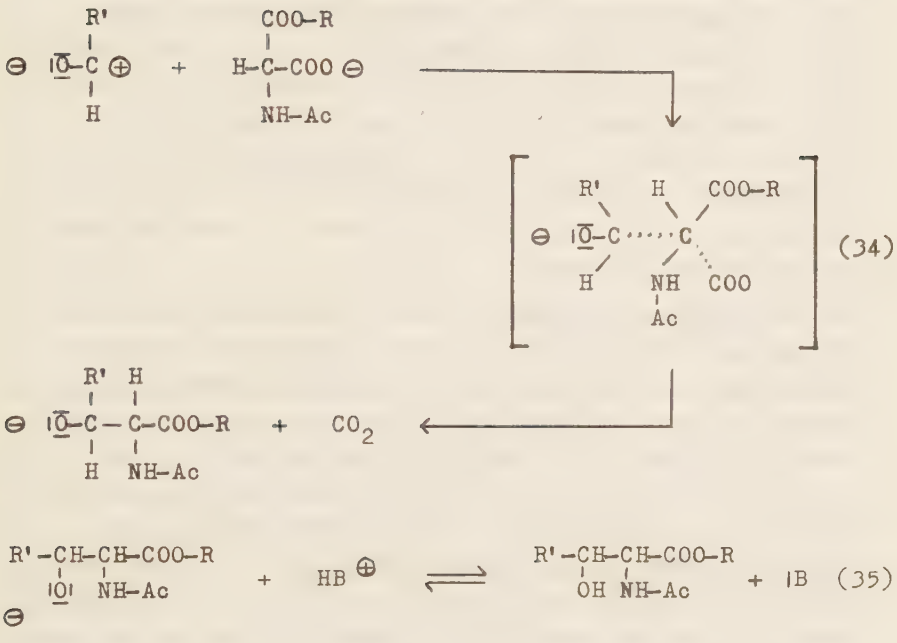
Infolge des Elektronenzuges, der von der Ester- und von der Acetaminogruppe ausgeht, ist die Bindung der Carboxylatgruppe an das Kohlenstoffatom 2 des Monoesters zweifellos labilisiert. Nähert sich nun der Carbeniumkohlenstoff einer aufgerichteten Aldehydgruppe im Verlauf eines "rearward attack" dem Kohlenstoffatom 2 des Monoesters, so wird dadurch eine weitere Schwächung der C_2-Carboxylat-Bindung induziert. Diese kann schließlich bei genügend starker Annäherung zur Ablösung der Carboxylatgruppe als CO_2 führen. Das durch die Decarboxylierung verfügbar gewordene Bindungselektronenpaar vereinigt sich nun sofort mit dem räumlich nächstgelegenen elektrophilen Zentrum, also dem Carbonylkohlenstoffatom, zum Aldolanion. Dieses stabilisiert sich abschließend durch Protonenaufnahme vom Triäthylammonium-Ion, das im Initialschritt durch Vereinigung des Carboxyl-Wasserstoffs mit Triäthylamin entstanden war.

Demnach entstünde das Aldolanion in einer S_N2-Reaktion über einen "transition state" hinweg, was eine zwanglose Deutung der bei Vereinigung der Reaktionspartner spontan einsetzenden CO_2-Entwicklung erlaubt.

Schematisch läßt sich dieser Reaktionsablauf folgendermaßen darstellen:



(33)



(34)

(35)

In gleicher Weise ließe sich die bei 0° spontan erfolgende CO_2-Eliminierung im Verlauf der von H.Hellmann und Mitarbeitern [3] untersuchten Aminomethylierung von Acylaminomalonsäure-monoestern verstehen. Diese Reaktion führt in erster Stufe zur stabilen Mannich-Base des Acetursäureesters [97]. Die anschließende Amineliminierung zum 2-Acetamino-acrylester muß durch Destillation erzwungen werden, sie kann mithin nicht als treibende Kraft für die Decarboxylierung des Monoesters angesehen werden.

Wenn auch die experimentellen Befunde und die daraus gezogenen Schlüsse für den Mechanismus (Gleichungen 33, 34 und 35) sprechen, so wird doch eine endgültige Klärung erst nach Versuchen mit am Kohlenstoffatom 2 deuterierten Acetaminomalonsäure-monoestern zu erwarten sein.

Daß dieser Mechanismus nicht auch auf das Dikalium-acetaminomalonat angewendet werden kann, geht aus der Indifferenz dieser Verbindung gegenüber Aldehyden hervor. Es

fehlt die Estergruppe, die einen lockernden Einfluß auf die Bindungsfestigkeit des Carboxylats ausüben könnte. Beide Carboxylatgruppen sind gleich fest gebunden, so daß keine "schwache Stelle" im Molekül vorhanden ist. Eine Aldolreaktion müßte also in diesem Fall wahrscheinlich auf dem klassischen Weg (Protonenabspaltung vom Kohlenstoffatom 2) ablaufen, was jedoch durch die vorher besprochenen ungünstigen Stabilitätsverhältnisse des Carbanions verhindert wird.

Für die Acetaminomalonsäure selbst kommen im basischen Milieu zwei Betrachtungsweisen in Frage: Sind beide Carboxylgruppen in Salzbildung mit dem Triäthylamin eingetreten, so gilt das beim Dikaliumsalz gesagte. Da jedoch stets mit äquimolaren Mengen an Base gearbeitet wurde, ist es - auch aufgrund der verschiedenen Dissoziationskonstanten beider Carboxylgruppen - wahrscheinlicher, daß eine Carboxylgruppe intakt geblieben ist, also mesomeriefähig bleibt. In diesem Fall sollten die Verhältnisse denen der Acetaminomalonsäure-monoester vergleichbar sein, was durch die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit angedeutet wird.-

Wesentlich einfacher und übersichtlicher liegen die Verhältnisse bei den Carbonylkomponenten, die sich an Hand der unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführten Aldolreaktionen mit Acetaminomalonsäure-monoestern leicht beurteilen lassen.

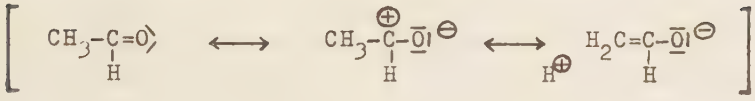
Die Reaktionsbereitschaft der Aldehyde ist offenbar eine Funktion der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms. Auch bei den gemäß Gleichung 25 vorliegenden Carbeniumionen wird durch vermehrte Mesomeriemöglichkeiten eine Dislokalisation der Ladung am Carbeniumkohlenstoff verursacht [a) 98)]. Dadurch sinkt die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms, was eine Erschwerung bzw. Verhinderung der Aldolreaktion zur Folge hat.

Diese Vorstellung erklärt die hinter dem Formaldehyd zurückbleibende Reaktionsbereitschaft des Acetaldehyds. Denn während beim Formaldehyd nur zwei mesomere Grenz-

formen denkbar sind,

(36)

ergeben sich beim Acetaldehyd bereits drei:



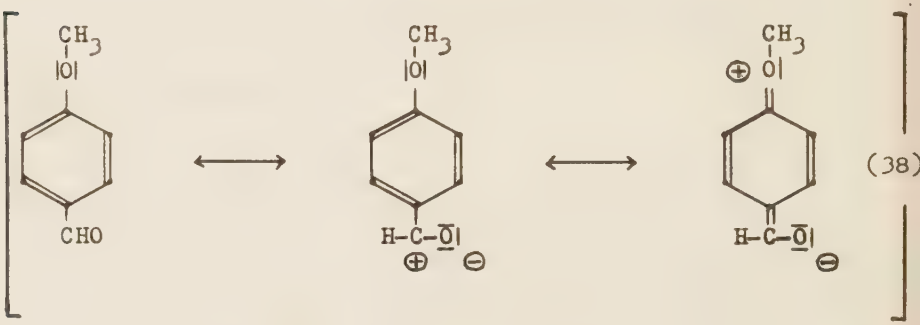
(37) a)

Zusätzlich wirkt hier noch die Methylgruppe durch einen induktiven Effekt im Sinne einer Schließung der Oktettlücke am Carbonylkohlenstoffatom. Bei den höheren Homologen der Fettaldehyde sollten sich die Verhältnisse aus elektronentheoretischer Sicht nicht mehr wesentlich ändern. Wenn trotzdem die Ausbeuten an Aldolprodukt mit steigender Kettenlänge der Aldehyde absinken (vgl. Tabelle 2), so ist das wohl auf sterische Verhältnisse zurückzuführen, d.h. die Exponierung der Carbonylgruppe und ihre Einstellbarkeit in eine für den Reaktionsablauf erforderliche räumliche Position wird vermutlich durch den immer voluminöser werdenden aliphatischen Rest nachteilig beeinflußt.

Auch bei den aromatischen und heterocyclischen Aldehyden hat sich bestätigen lassen, daß die Mesomerie im Aldehydmolekül von entscheidender Bedeutung für die Aldolreaktion ist a) 98).

So reagierten alle Aldehyde mit elektronensaugenden Substituenten (vgl. Tabelle 3), bei denen keine Tendenz zur mesomeren Schließung der Oktettlücke am Carbonylkohlenstoff erkennbar ist, glatt mit Acetaminomalonsäure-monoestern zu den erwarteten Aldolprodukten. Analog verhielten sich diejenigen heterocyclischen Aldehyde (vgl. Tabelle 5), bei denen ebenfalls die Carbonylgruppe nicht mit dem aromatischen bzw. quasiaromatischen System in Mesomerie treten kann.

Hingegen ließen sich alle Aldehyde (vgl. Tabelle 4 und Indol-3-aldehyd), bei denen ein mesomerer Verschluß der Oktettlücke am Carbonylkohlenstoffatom möglich ist (hier am Beispiel des Anisaldehyds und des Indol-3-aldehyds gezeigt),



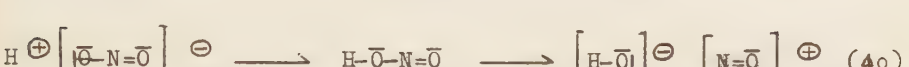
unter vergleichbaren Bedingungen nicht mehr mit Acetaminomalonsäure-monoestern umsetzen.

E) Nitrosierungsreaktionen an Acylaminomalonsäure-derivaten

Nachdem die Aldolreaktion präparative und theoretische Ergebnisse geliefert hatte, sollte die Nitrosierung als weitere elektrophile Substitutionsreaktion an Acylaminomalonsäurederivaten untersucht werden.

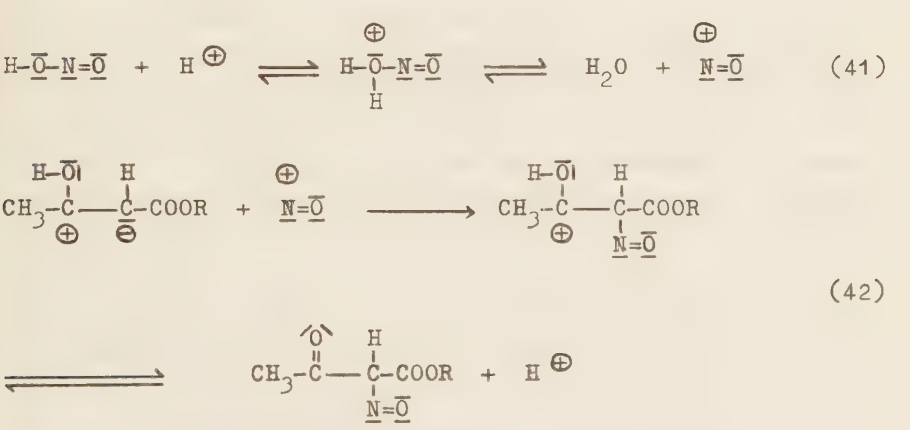
Auch die ionische Nitrosierung gelingt in der aliphatischen Reihe nur an aktivierten Verbindungen. Zu einer Deutung ihres Mechanismus gelangt man unter Beachtung

der möglichen Reaktionsformen der salpetrigen Säure bzw. ihrer Ester:



(40)

Nach H.Henecka [b] wirkt bei der Nitrosierung nach dem ionischen Mechanismus das Nitrosylkation als elektrophiles Agens, das seine Oktettlücke mit dem einsamen Elektronenpaar der polaren Grenzform des Enols einer ß-Dicarbonylverbindung zu schließen trachtet:



(41)

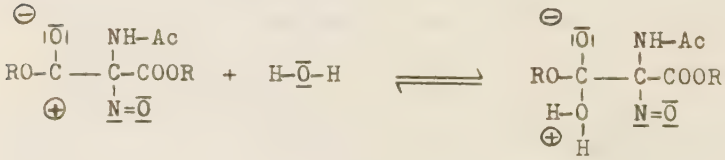
(42)

(44)

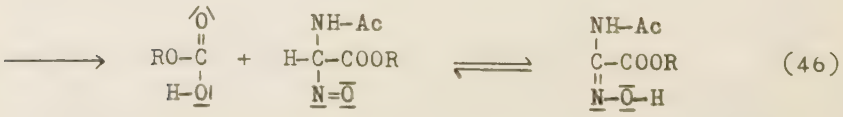
Durch Aufnahme des im Initialschritt abgespaltenen Protons an den Sauerstoff der Nitrosogruppe entsteht abschließend die Isonitrosoverbindung selbst.

Demnach ist die Umlagerung der Nitroso- in die Isonitrosoverbindung eine unter Prototropie und Elektromerie verlaufende tautomere Umwandlung, deren Gleichgewicht wegen des hohen Mesomerieenergiegewinns und der Möglichkeit zur Ausbildung von Chelatstrukturen fast vollständig auf der Seite der Isonitrosoverbindung liegt. Das erklärt die Labilität von echten Nitrosoverbindungen 2-monoalkylierter ß-Dicarbonylverbindungen [99]. Sie lassen sich außerordentlich leicht hydrolytisch spalten zu 2-Nitrosomonocarbonylverbindungen, also zu Verbindungen, für die die Möglichkeit zur Umlagerung in die Isonitrosoform gegeben ist [100]. Diese Umlagerung dürfte als treibende Kraft der hydrolytischen Fragmentierung anzusehen sein.

Bei der Nitrosierung von Acetaminomalonsäure-diester sollte in Übereinstimmung damit primär der instabile 2-Nitroso-acetaminomalonsäure-diester entstehen, der unter Decarbäthoxylierung und Umlagerung in das N-Acetyloxalsäureester-amidoxim übergeht:



(45)



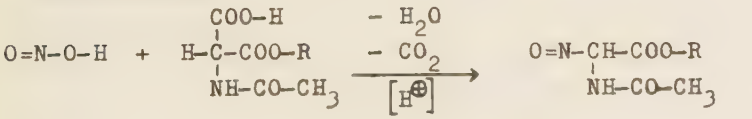
(46)

Eigene Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß diese Reaktion offenbar nicht gelingt. Bei der Nitrosierung von Acetaminomalonsäure-diäthylester in Eisessig konnte kein Nitrosierungsprodukt gefunden werden. Der eingesetzte Diester ließ sich in allen Fällen wieder aus dem Reaktionsgemisch isolieren.

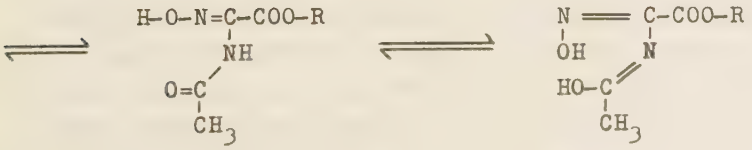
Auch die Nitrosierung mit n-Amylnitrit in Gegenwart äquimolarer Mengen Natriumäthylat ergab kein anderes Resultat, obgleich hier das schon von J.C.Shivers und C.R.Hauser [101] mit bestem Erfolg verwendete Äthylation als starke Base für den Angriff am Kohlenstoffatom der Estergruppe (vgl. Gleichung 45) zur Verfügung stand.

Außerordentlich glatt verliefen dagegen die Nitrosierungen von Acetaminomalonsäure-monoäthylester. Die Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung des Reaktionsprodukts ergab jedoch Werte, die nicht mit dem erwarteten N-Acetyl-oxalsäureäthylester-amidoxim zu vereinbaren waren. Vielmehr handelte es sich bei der Verbindung um den 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester, der hier in überraschend glatter Reaktion entstanden war. In Übereinstimmung damit zeigte das IR-Spektrum der Substanz eine von M.Milone und E.Borello [102] geforderte, für 1.2.4-Oxdiazolsysteme charakteristische Bande bei 1030 cm^{-1}.

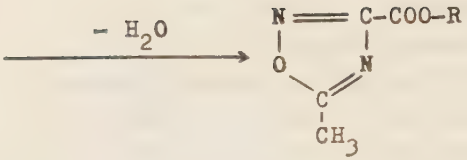
Schematisch läßt sich die Umsetzung folgendermaßen darstellen:



(47)



(48)



(49)

In analoger Weise ließ sich durch Nitrosierung von Formaminomalonsäure-monomethylester der 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester als erstes einfach substituiertes 1.2.4-Oxdiazol gewinnen. Auch diese Verbindung wurde durch Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung und IR-Spektrum eindeutig identifiziert.

Die Chemie der 1.2.4-Oxdiazole ist bisher noch weitgehend unerforscht. Mit wenigen Ausnahmen waren nur 3.5-dialkylierte oder -diarylierte Derivate bekannt, deren Herstellung vorwiegend auf den folgenden Wegen erfolgte:

a) Ringschluß von Säure-amidoximen (aus Nitrilen mit Hydroxylamin) in Gegenwart von Säureanhydriden z.B. [103] oder Säurechloriden z.B. [104], bzw. spontaner Ringschluß von O- oder N-Acylamidoximen beim Erhitzen über den Schmelzpunkt [105] [106].

b) Oxydation von Aldoximen mit Hypochlorit [107], Alkylnitrit [108], Kaliumpermanganat in CH_3COOH [109], Kaliumferricyanid [110], Sulfomonopersäure [111], Chlor [112], Natriumnitrit [103] oder NO [113].

Besonders die unter a beschriebenen Bildungsweisen machen das intermediäre Auftreten von N-Acyl-oxalsäureester-amidoximen (Gleichung 47) bei der Nitrosierung von Acylaminomalonsäure-monoestern wahrscheinlich.

Neben den 3.5-dialkylierten oder -diarylierten 1.2.4-Oxdiazolen sind jedoch auch Verbindungen mit funktionellen Gruppen bekannt geworden. So erhielt A.Wurm [104] aus Benzoesäure-amidoxim und Oxalsäureäthylester-chlorid den 3-Phenyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(5)-äthylester, den er mit KOH in der Wärme zum Kaliumsalz der Carbonsäure verseifen konnte.

G.Ponzio [114] stellte die 5-p-Tolyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3) durch Isomerisierung des entsprechenden Benzoylamino-1.2.5-oxdiazols mit KOH dar. Diese Carbonsäure spaltete schon unter den Bedingungen ihrer Darstellung CO_2 ab und ging schließlich bei Behandeln mit kochendem Wasser unter Ringöffnung in N-(p-Methyl-benzoyl)-cyanamid über. Während die 3.5-dialkylierten oder -diarylierten 1.2.4-Oxdiazole gegenüber starken chemischen Agenzien (konz. Schwefelsäure, Salpetersäure, konz. Alkali) als äußerst beständig beschrieben sind, scheint die freie 3-Carbonsäure und das in 3-Stellung unsubstituierte System demnach nicht mehr beständig zu sein.

In Übereinstimmung damit ist es auch nicht gelungen, den 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester in die zugehörige Carbonsäure überzuführen. Zwar konnte durch Einwirkung von alkoholischer KOH eine unter Erwärmung verlaufende Verseifung zum Kaliumsalz erreicht werden, doch zersetzte sich dieses beim Ansäuern mit HCl zu einem nicht identifizierten Produkt vom Zers.-Pkt. 143-145°.

Beim selben Versuch mit 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester war nicht einmal mehr das Kaliumsalz isolierbar. Schon bei der Verseifung mit KOH in Methanol setzte unter Erwärmung ein Zerfall ein, der sich durch intensive Entwicklung von HCN bemerkbar machte. Auch in diesem Fall waren keine definierten Spaltprodukte isolierbar.

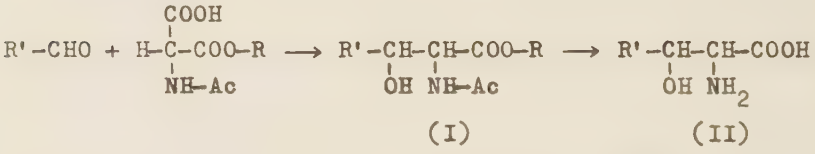
Damit wird die Vermutung nahegelegt, daß der Grundkörper der Verbindungsklasse, das unsubstituierte 1.2.4-Oxdiazol, nicht beständig ist.

In neuerer Zeit haben die 1.2.4-Oxdiazole mit funktionellen Gruppen in der Farbfotographie Bedeutung erlangt als stabilisierende Endgruppen für Azomethinfarbstoffe (Sensibilisatoren) [115] [116] [117] [118]. Auch als potentielle Ausgangsstoffe für die Synthese bestimmter Chemotherapeutica sind sie untersucht worden [119]. Es scheint daher nicht bedeutungslos zu sein, daß durch die Nitrosierung von Acylaminomalonsäure-mono-estern eine präparativ besonders einfache neue Synthese dieses heterocyclischen Ringsystems

unter gleichzeitigem Einbau einer funktionellen Gruppe erreicht wurde.

IV. Zusammenfassung

Durch Aldolreaktionen an Acetaminomalonsäure-monoestern wurde eine neue, präparativ einfache und mit guten Ausbeuten als "Eintopf"-Verfahren verlaufende Synthese von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren (II) bzw. deren N-Acetylestern (I) gefunden:



(I) (II)

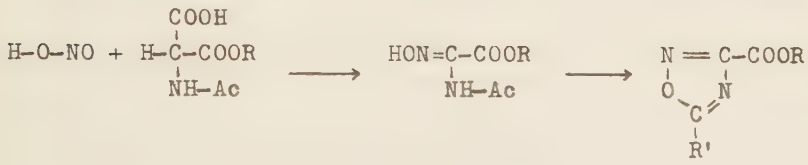
Bei Raumtemperatur und in Gegenwart äquimolarer Mengen Triäthylamin gelingt sie mit unverzweigten aliphatischen Aldehyden, sowie mit allen aromatischen und heterocyclischen Aldehyden, deren Oktettlücke am Kohlenstoffatom der aufpolarisierten Carbonylgruppe nicht durch Mesomerie verschließbar ist.

Die Möglichkeit eines Reaktionsmechanismus, der - von der normalen Aldolreaktion abweichend - die spontane Decarboxylierung über einen "transition state" erklärt, wird diskutiert.

Es wurde gefunden, daß Acylaminomalonsäure-diester unter vergleichbaren Bedingungen gegenüber allen Aldehyden (außer Formaldehyd) indifferent sind. Als Erklärungsmöglichkeit dafür wird die Herabminderung der Nucleophilie am Reaktionsort des Acylaminomalonsäure-diesteranions infolge mesomerer Ladungsverteilung diskutiert.

Als neues Ausgangsmaterial für die Aminosäuresynthese wurde die Acetaminomalonsäure dargestellt und erfolgreich zur Herstellung von 2-Amino-3-hydroxy-carbonsäuren verwendet.-

Eine neue, besonders einfache Synthese des 1.2.4-Oxdiazolsystems wurde durch Nitrosierung von Acylaminomalonsäure-monoestern gefunden. Sie führt in einem Zuge zu den bisher nicht bekannten 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-estern:



Die Darstellung der freien Carbonsäuren und des Grundkörpers gelangen nicht. Doch ließ sich durch Nitrosierung von Formaminomalonsäure-monomethylester erstmalig ein in 5-Stellung unsubstituiertes 1.2.4-Oxdiazol synthetisieren.

Beschreibung der Versuche

(Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert)

A) Aldolreaktionen mit Acetaminomalonsäure

1. Dikalium-acetaminomalonat

Eine Suspension von 18.9 g (o.1 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester in 5o ccm absol. Methanol wird im Verlauf von 2 Stdn. unter Rühren mit der filtrierten Lösung von 11.2 g (o.2 Mol) Kaliumhydroxyd in 5o ccm absol. Methanol tropfenweise versetzt. Dabei löst sich der suspendierte Ester vollständig auf, und das Dikalium-acetaminomalonat beginnt in Form eines feinen weißen Pulvers auszufallen. Nach 16 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur ist die überstehende Lösung nur noch schwach alkalisch. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig absol. Methanol gewaschen. Dann wird das Salz i.Vak. über $CaCl_2$ getrocknet.
Ausbeute 16.2 g (68.1 % d.Th.)

2. Acetaminomalonsäure

23.7 g (o.1 Mol) Dikalium-acetaminomalonat werden in 2oo ccm absol. Äthanol suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 11.3 ccm 8.85n absol. äthanol. HCl tropfenweise versetzt. Nach 15 Min. wird vom Ungelösten abgesaugt. Der Filterrückstand wird i.Vak. über $CaCl_2$ getrocknet, fein gepulvert und nochmals in der gleichen Weise mit absol. äthanol. HCl behandelt. Die nach den angegebenen Verfahren erhaltenen Filtrate werden vereinigt und i.Vak. bei Raumtemperatur im Dünnschichtverdampfer zur Trockne gebracht. Dabei hinterbleibt die Acetaminomalonsäure in Form eines weißen, feinkristallinen Pulvers. Sie wird in der gerade ausreichenden Menge

absol. Äthanol gelöst und mit einem Überschuß an gekühltem absol. Äther versetzt. Dabei fällt eine geringe Menge eines weißen, gelatinösen Produkts aus. Nach Filtration wird erneut i.Vak. bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft.

Zers.-Pkt. 131° Ausbeute 14.1 g (88.4 % d.Th.)

4.805 mg Sbst.: 6.600 mg CO_2, 1.900 mg H_2O.- 4.534 mg Sbst.: 0.357 ccm N_2 (28°, 740 Torr).

$C_5 H_7 N O_5$ (161.1) Ber. C 37.27 H 4.38 N 8.70
Gef. C 37.46 H 4.43 N 8.69

3. Dikalium-formaminomalonat

35.0 g (0.2 Mol) Formaminomalonsäure-dimethylester werden in 100 ccm absol. Methanol suspendiert und im Verlauf von 4 Stdn. unter Rühren tropfenweise mit einer filtrierten Lösung von 22.4 g (0.4 Mol) Kaliumhydroxyd in 100 ccm absol. Methanol versetzt. Nach kurzer Zeit löst sich der suspendierte Ester vollständig auf, und das Dikaliumformaminomalonat beginnt als pulveriger, weißer Niederschlag auszufallen. Nach 20 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird abgesaugt und der Filterrückstand mit wenig absol. Methanol gewaschen. Beim Trocknen im Hochvakuum bei 50° verliert die Substanz um etwa 45 % an Gewicht. Ausbeute 24.1 g (53.2 % d.Th.)

4.352 mg Sbst.: 3.512 mg K_2SO_4

$C_4 H_3 N O_5 K_2$ (223.3) Ber. K 35.02
Gef. K 36.21

4. DL-Serin

1.61 g (0.01 Mol) Acetaminomalonsäure werden in 2.0 g einer 40-proz. wäßr. Formaldehydlösung gelöst und mit 1.0 g (0.01 Mol) Triäthylamin versetzt. Unter Erwärmen und Gasentwicklung setzt augenblicklich lebhafte Reaktion ein, deren Heftigkeit durch kurzes Kühlen gemildert wird. Dann

bleibt das Reaktionsgemisch 1h Stdn. bei Raumtemperatur stehen, wobei fortlaufende Isomerisierung zu beobachten ist. Anschließend wird die Hauptmenge Triäthylamin und Wasser durch Destillation i.Vak. im Wasserbad von 40° entfernt, wobei ein fast farbloser Sirup zurückbleibt. Er wird im doppelten Volumen Aceton, enth. HCl gelöst und die Lösung 1h Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Die verbleibende dunkelbraune Masse wird in sehr wenig Wasser gelöst und das dem p_H 8 mit NH_3-Lösung versetzt. Anschließend wird erneut i.Vak. im Wasserbad zu einem dunkelbraunen Sirup eingedampft, der beim Durchkneten mit wenig Aceton. Ethanol körnig-feste Gestalt annimmt. Nach dem Absaugen wird der Filterrückstand in sehr wenig Wasser aufgelöst und aus dieser Lösung das rote M-Serin durch Zusatz eines Überschusses von Aceton. Äthanol, gefolgt von Aceton, ausgefällt. Das Produkt zeigt eine schwache rötliche Verfärbung und ist kristallin. Aus Wasser-Ethanol läßt es sich umkristallisieren. Mit $AgNO_3$ ist erwartungsgemäß kein Chlorgehalt mehr nachweisbar. Das Produkt ist papierchromatographisch reines M-Serin.
Ausbeute 0.81 g (61.5 % d.Th.)

b. Threonin

8.27 g (0.07 Mol) Acetamidomalonsäure werden mit 17.0 g (0.17 Mol) frisch dest. Acetaldehyd und mit 7.0 g (0.07 Mol) Triäthylamin versetzt. Unter Erwärmen und Gasentwicklung setzt dabei eine lebhafte Reaktion ein, deren Heftigkeit durch kurzes Kühlen gemildert wird. Nach darauffolgendem Zusatz von 30 ccm Aceton. Äthanol bleibt die Lösung 1h Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend werden überschüssiger Aldehyd, Triäthylamin und Äthanol durch Destillation i.Vak. auf dem Wasserbad entfernt. Dabei hinterbleibt ein schwach bräunlicher Sirup, der im doppelten Vol. Aceton. HCl gelöst und 1h Min. unter Rückfluß gekocht wird. Dann dampft man erneut i.Vak. auf dem Wasserbad zu einer teilweise kristallinen Masse ein. Dieser wird

in wenig Wasser gelöst und bis zum p_H 8 mit NH_3-Lösung versetzt, worauf noch einmal auf dem Dampfbad i.Vak. zur Trockne eingedampft wird. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wird in der Siedehitze in wenig absol. Äthanol gelöst. Beim Abkühlen der Lösung fallen 2.1 g Ammonchlorid aus. Es wird abfiltriert und das Filtrat i.Vak. auf dem Dampfbad eingeengt. Aus dem Konzentrat scheidet sich beim Abkühlen eine geringe Menge nadeligen Triäthylaminhydrochlorids ab. Die nach dem Abfiltrieren des Triäthylamin-hydrochlorids verbleibende Lösung wird mit einem Überschuß an Chloroform versetzt, wobei ein weißer, amorpher Niederschlag ausfällt, der sich durch papierchromatographische Untersuchung als Threonin identifizieren läßt. Die Ausbeute beträgt nach Trocknen i.Vak. über $CaCl_2$ 1.6 g. Das Produkt ist durch geringe Mengen Chlorid verunreinigt.- Beim Eindampfen i.Vak. im Wasserbad (60°) liefert die Mutterlauge der Chloroformfällung einen braunen Sirup, der durch 12 wöchiges Stehenlassen unter absol. Äther im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht werden kann. Die Ausbeute an gelblichem Kristallisat beträgt 1.4 g. Es besteht nach papierchromatographischer Untersuchung aus Threonin mit geringen Spuren von Glycin und ist durch geringe Mengen Chlorid verunreinigt.
Ausbeute 3.0 g (50.4 % d.Th.)

b. Umsetzungsversuch mit Benzaldehyd

4.83 g (0.03 Mol) Acetaminomalonsäure wurden mit 3.0 g (0.03 Mol) frisch dest. Benzaldehyd und mit 3.0 g (0.03 Mol) Triäthylamin versetzt. Als Lösungsmittel dienten 20 ccm absol. Äthanol. Nach 21-tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Lösung i.Vak. im Wasserbad (40°) eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde mit Wasser und 2n NaOH versetzt und dreimal ausgeäthert. Nach Trocknen der vereinigten äther. Phasen über $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels konnten 2.85 g Benzaldehyd, entsprechend 95 % d.Th. zurückerhalten werden. Der Aldehyd wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt in Form

seines 2.4-Dinitrophenylhydrazons charakterisiert.

7. Umsetzungsversuch mit 4-Hydroxy-benzaldehyd

4.83 g (o.o3 Mol) Acetaminomalonsäure wurden mit 3.7 g (o.o3 Mol) 4-Hydroxy-benzaldehyd, 3.o g (o.o3 Mol) Triäthylamin und mit 2o ccm absol. Äthanol versetzt. Nach 21 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Lösung i.Vak. im Wasserbad eingedampft. Die Destillation erfolgte bei einer Badtemperatur von 1oo°, um die Acetaminomalonsäure vollständig zu N-Acetylglycin zu decarboxylieren. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde mit Wasser und 2n HCl versetzt und anschließend zweimal ausgeäthert. Nach Trocknen der vereinigten äther. Phasen über $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 3.64 g 4-Hydroxy-benzaldehyd erhalten, entsprechend 97.3 % d.Th. Der Aldehyd wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit authent. 4-Hydroxy-benzaldehyd identifiziert.

8. Umsetzungsversuch mit Anisaldehyd

4.83 g (o.o3 Mol) Acetaminomalonsäure wurden mit 4.1 g (o.o3 Mol) frisch dest. Anisaldehyd, 3.o g (o.o3 Mol) Triäthylamin und mit 2o ccm absol. Äthanol versetzt. Nach 21 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Lösung i.Vak. auf dem Dampfbad eingedampft. Das hinterbleibende gelbe Öl wurde mit Wasser und mit 2n NaOH versetzt und anschließend dreimal ausgeäthert. Nach Trocknen der vereinigten äther. Extrakte über $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels konnten 3.95 g Anisaldehyd isoliert werden, entsprechend 96.4 % d.Th. Die Charakterisierung erfolgte über das 2.4-Dinitrophenylhydrazon.

B) Aldolreaktionen mit Acylaminomalonsäure-diestern

1. Hydroxymethyl-formaminomalonsäure-dimethylester

8.75 g (o.o5 Mol) Formaminomalonsäure-dimethylester werden in 1o ccm absol. Methanol suspendiert und mit 5.3 g einer 36-proz. wäßr. Formaldehydlösung versetzt. Als Katalysator fügt man o.5 ccm 1n NaOH hinzu. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur hat sich der suspendierte Ester vollständig aufgelöst, und es beginnen tafelförmige Kristalle auszufallen. Das Lösungsmittel wird i.Vak. im Wasserbad (4o°) abgezogen und der verbleibende Rückstand aus Methanol (unter Verlusten) umkristallisiert. Die Rohausbeute ist quantitativ.

Schmp. 13o-132° Ausbeute 6.2 g (69.5 % d.Th.)

5.oo9 mg Sbst.: 7.51o mg CO_2, 2.48o mg H_2O.- 6.275 mg Sbst.: o.38o ccm N_2 (26°, 745 Torr)

$C_7 H_{11} N O_6$ (2o5.2) Ber. C 4o.98 H 5.4o N 6.83
Gef. C 4o.9o H 5.54 N 6.78

2. Umsetzungsversuche mit Acetaldehyd

9.45 g (o.o5 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden in 4o ccm absol. Methanol suspendiert und unter Rühren mit 3.o g (o.o5 Mol) Eisessig und 6.o g (o.o6 Mol) Triäthylamin versetzt. Dann wurden 1o.o g (o.2 Mol) frisch dest. Acetaldehyd zugetropft und das Gemisch bei Raumtemperatur 18 Stdn. im verschlossenen Gefäß gerührt. Anschließend ließen sich 1.8 g unveränderter Acetaminomalonsäure-dimethylester abfiltrieren. Das Filtrat lieferte nach Eindampfen i.Vak. bei 3o° einen nadelförmigen Rückstand, der von 128-131° schmolz und im Gemisch mit authent. Acetaminomalonsäure-dimethylester keine Schmelzpunktsdepression ergab. Insgesamt wurden also 9.1 g Acetaminomalonsäure-dimethylester unverändert zurückerhalten, entsprechend 95.6 % d.Th.

Grundsätzlich gleiche Ergebnisse lieferten die nur mit Triäthylamin oder mit K_2CO_3 katalysierten Versuchsansätze.

3. Umsetzungsversuche mit Benzaldehyd

9.45 g (o.o5 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden in 2o ccm absol. Methanol suspendiert und mit 6.o g (o.1 Mol) Eisessig und 1o.o g (o.1 Mol) Triäthylamin versetzt. Darauf folgte die Zugabe von 5.o g (o.o5 Mol) frisch dest. Benzaldehyd. Nach 16 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde von 8.o g ungelösten Acetaminomalonsäuredimethylesters abfiltriert. Das Filtrat wurde i.Vak. im Wasserbad (7o°) zu einem nadelförmig kristallisierenden Rückstand eingedampft, der nach Waschen mit sehr wenig absol. Äthanol und Abpressen auf Ton bei 126° schmolz und im Gemisch mit authent. Acetaminomalonsäure-dimethylester keine Schmelzpunktsdepression zeigte (Gewicht 1.3 g). Insgesamt wurden also 9.3 g Acetaminomalonsäure-dimethylester unverändert wieder isoliert, entsprechend 98.4 % d.Th. In gleicher Weise und mit ähnlichem Ergebnis wurde ein nur mit Triäthylamin katalysierter Versuchsansatz aufgearbeitet.

4. Umsetzungsversuch mit 4-Hydroxy-benzaldehyd

9.45 g (o.o5 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden mit 6.1 g (o.o5 Mol) 4-Hydroxy-benzaldehyd, 5.o g (o.o5 Mol) Triäthylamin und mit 2o ccm absol. Äthanol versetzt. Nach 12 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur ließen sich 7.9 g unveränderten Acetaminomalonsäuredimethylesters abfiltrieren. Das Filtrat lieferte nach Eindampfen i.Vak. bei 5o° einen gelblichen Rückstand, der in Wasser suspendiert, mit 2n HCl angesäuert und dann dreimal ausgeäthert wurde. Nach Trocknen der vereinigten äther. Extrakte über $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 5.8 g 4-Hydroxy-benzaldehyd (entsprechend 95.2 % d.Th.) vom Schmp. 113-115°. Das Gemisch mit

authent. 4-Hydroxy-benzaldehyd zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

5. Umsetzungsversuch mit Anisaldehyd

9.45 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden mit 6.8 g (0.05 Mol) frisch dest. Anisaldehyd und mit 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin versetzt. Als Lösungsmittel dienten 20 ccm absol. Alkohol. Nach 21 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde von 8.8 g unveränderten Acetaminomalonsäure-dimethylesters abfiltriert und das Filtrat i.Vak. im Wasserbad (70°) zu einem Öl eingedampft, woraus sich weitere 0.4 g Acetaminomalonsäure-dimethylester abschieden. Nach Versetzen des Öls mit Wasser, dreimaligem Ausäthern, Trocknen der vereinigten äther. Phasen über $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 6.42 g Anisaldehyd, entsprechend 94.5 % d.Th. Der Aldehyd wurde durch Schmp. und Mischschmelzpunkt seines 2.4-Dinitrophenylhydrazons identifiziert.

6. Umsetzungsversuch mit 4-Nitro-benzaldehyd

9.45 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden mit 7.56 g (0.05 Mol) 4-Nitro-benzaldehyd, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 20 ccm absol. Alkohol gemischt. Nach 21 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde von 7.5 g unveränderten Acetaminomalonsäure-dimethylesters abfiltriert. Das Filtrat lieferte beim Eindampfen i.Vak. im Wasserbad (60°) 9.88 g eines braungelben Rückstands, von dem 0.50 g (in absol. äthanolischer Lösung) mit einer schwefelsauren, alkoholischen Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin behandelt wurden. Das Gewicht des dabei ausgefällten 2.4-Dinitrophenylhydrazons betrug nach 30 Min. Trocknen bei 105° 0.69 g. Das entsprach einem Gehalt von 0.345 g 4-Nitro-benzaldehyd in 0.50 g Rückstand und von 6.81 g Aldehyd im gesamten Rückstand. Der 4-Nitro-benzaldehyd lag mithin zu 90.1 % d.Th. unverändert vor.

Die Versuche zur Aldolreaktion an Formaminomalonsäure-dimethylester mit Acetaldehyd, Benzaldehyd, 4-Hydroxy-benzaldehyd, Anisaldehyd und 4-Nitro-benzaldehyd wurden analog den Vorschriften B 2-6 ausgeführt und aufgearbeitet. Ihre Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

C) Aldolreaktionen mit Acetaminomalonsäure-monoestern

1. DL-Serin

17.5 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester werden in 20 g 40-proz. wäßr. Formaldehydlösung suspendiert und portionsweise mit 10.0 g (0.1 Mol) Triäthylamin versetzt. Beim Umschütteln löst sich der suspendierte Halbester unter Erwärmen und Gasentwicklung auf. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die gelbliche Lösung i.Vak. im Wasserbad (70°) zu einem Sirup eingedampft, dieser in 50 ccm konz. HCl gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die resultierende braune Lösung ergibt beim Eindampfen i.Vak. auf dem Dampfbad ebenfalls einen Sirup, den man nach Lösen in wenig Wasser bis zum p_H 8-9 mit NH_3-Lösung versetzt. Dann wird erneut i.Vak. auf dem Dampfbad eingedampft, wobei eine hellbraune Kristallmasse entsteht. Sie wird in wenig Wasser gelöst, unter Zusatz von Tierkohle 20 Min. gekocht, die Lösung filtriert und das Filtrat bis zur beginnenden Ausscheidung von DL-Serin mit Äthanol versetzt. Nach Abkühlung auf -20° kann das DL-Serin abgesaugt werden. Es ist papierchromatographisch einheitlich, enthält nur geringe Spuren von Ammonchlorid und kann durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser gereinigt werden.
Ausbeute 7.3 g (72.3 % d.Th.)

2. Threonin

Nach 60 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur erhält man in einem zu C 1 analogen Verfahren aus 17.5 g (0.1 Mol)

Acetaminomalonsäure-monomethylester, 2o g (ca. o.5 Mol) frisch dest. Acetaldehyd und 1o.o g (o.1 Mol) Triäthylamin die Aminosäure Threonin. Das Produkt ist papierchromatographisch rein, enthält nur Spuren von Ammonchlorid und kann aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute 6.3 g (53.o % d.Th.)

3. 3-Hydroxy-norvalin

Aus 17.5 g (o.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester, 11.6 g (o.2 Mol) frisch dest. Propionaldehyd und 1o.o g (o.1 Mol) Triäthylamin entsteht in gemäß C 1 durchgeführtem Verfahren das 3-Hydroxy-norvalin. Der nach Behandeln mit NH_3-Lösung und Eindampfen verbleibende Rückstand wird in 6o ccm Wasser gelöst, die Lösung 2o Min. unter Zusatz von Tierkohle gekocht, filtriert und das noch heiße Filtrat mit 85 ccm Äthanol versetzt. Beim Stehen unter Kühlung scheidet sich daraus papierchromatographisch reines 3-Hydroxy-norvalin ab, das frei von Ammonchlorid ist und sich aus Wasser/Äthanol umkristallisieren läßt.
Zers.-Pkt. 231° Ausbeute 5.8 g (43.6 % d.Th.)

4.418 mg Sbst.: 7.33 mg CO_2, 3.34 mg H_2O.- 4.444 mg Sbst.: o.442 ccm N_2 (27°, 738 Torr)

$C_5 H_{11} N O_3$ (133.2) Ber. C 45.1o H 8.33 N 1o.52
Gef. C 45.28 H 8.46 N 1o.99

4. 3-Hydroxy-norleucin

Das 3-Hydroxy-norleucin entsteht aus 17.5 g (o.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester, 14.4 g (o.2 Mol) frisch dest. n-Butyraldehyd und 1o.o g (o.1 Mol) Triäthylamin in einem gleichen Verfahren, wie unter C 1 beschrieben. Das nach Behandeln mit NH_3-Lösung und Eindampfen erhaltene bräunliche Kristallisat wird in 5o ccm siedendem Wasser gelöst. Aus der heiß filtrierten Lösung scheidet sich die papierchromatographisch einheitliche,

ammonchloridfreie Aminosäure in kristalliner Form ab. Sie läßt sich aus Wasser umkristallisieren.
Zers.-Pkt. 228–228.5° Ausbeute 7.6 g (51.3 % d.Th.)

4.724 mg Sbst.: 8.47 mg CO_2, 3.76 mg H_2O.- 4.277 mg Sbst.: o.372 ccm N_2 (26°, 744 Torr)

$C_6 H_{13} N O_3$ (147.2) Ber. C 48.96 H 8.9o N 9.52
Gef. C 48.93 H 8.91 N 9.75

5. 2-Amino-3-hydroxy-önanthsäure

Gemäß dem Verfahren C 1 wird die 2-Amino-3-hydroxy-önanthsäure aus 17.5 g (o.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester, 1o.o g (o.12 Mol) frisch dest. n-Valeraldehyd und 1o.o g (o.1 Mol) Triäthylamin dargestellt. Der nach Behandeln mit NH_3-Lösung und Eindampfen i.Vak. auf dem Dampfbad verbleibende, teils harzige Rückstand wird mit Wasser längere Zeit ausgekocht. Die Lösung wird noch heiß filtriert und anschließend abgekühlt. Dabei scheidet sich die papierchromatographisch einheitliche, ammonchloridfreie Aminosäure ab. Sie läßt sich aus Wasser und aus Wasser/Äthanol umkristallisieren.
Zers.-Pkt. 222–224° Ausbeute 1.7 g (1o.8 % d.Th.)

4.446 mg Sbst.: 8.47 mg CO_2, 3.44 mg H_2O.- 4.4o2 mg Sbst.: o.344 ccm N_2 (29°, 762 Torr)

$C_7 H_{15} N O_3$ (161.2) Ber. C 52.15 H 9.38 N 8.69
Gef. C 51.99 H 8.66 N 8.85

6. 2-Amino-3-hydroxy-caprylsäure

Durch Umsetzung von 17.5 g (o.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester mit 1o.o g (o.1 Mol) frisch dest. n-Hexanal und 1o.o g (o.1 Mol) Triäthylamin erhält man in einem zu C 1 analogen Verfahren 2-Amino-3-hydroxy-caprylsäure. Aus dem harzigen Rückstand, der nach Behandeln mit NH_3-Lösung und Eindampfen verbleibt, gewinnt man die papierchromatographisch reine, ammonchloridfreie Aminosäure durch mehr-

maliges Auskochen mit Wasser und Abkühlen der vereinigten Extrakte. Die Verbindung läßt sich aus Wasser und aus Wasser/Äthanol umkristallisieren.

Zers.-Pkt. 220-222° Ausbeute 1.4 g (8.0 % d.Th.)

4.570 mg Sbst.: 0.335 ccm N_2 (29°, 762 Torr)

$C_8 H_{17} N O_3$ (175.2) Ber. N 7.99 Gef. N 8.31

7. 2-Amino-3-hydroxy-pelargonsäure

17.5 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester, 11.4 g (0.1 Mol) frisch dest. Önanthaldehyd und 10.0 g (0.1 Mol) Triäthylamin ergeben nach dem Verfahren C 1 die 2-Amino-3-hydroxy-pelargonsäure. Durch mehrfaches Auskochen mit Wasser und nachfolgendes Abkühlen der vereinigten wäßr. Extrakte gewinnt man die papierchromatographisch einheitliche, ammonchloridfreie Aminosäure aus dem Harz, das nach Behandeln mit NH_3-Lösung und Eindampfen zurückbleibt. Die Verbindung läßt sich aus Wasser umkristallisieren.

Zers.-Pkt. 216-218° Ausbeute 0.4 g (2.1 % d.Th.)

4.168 mg Sbst.: 8.73 mg CO_2, 3.63 mg H_2O.- 4.310 mg Sbst.: 0.277 ccm N_2 (26.5°, 752 Torr)

$C_9 H_{19} N O_3$ (189.3) Ber. C 57.11 H 10.12 N 7.40
Gef. C 57.16 H 9.75 N 7.25

8. 2-Amino-3-hydroxy-caprinsäure

Aus 17.5 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester, 12.8 g (0.1 Mol) frisch dest. n-Octanal und 10.0 g (0.1 Mol) Triäthylamin entsteht im Verlauf einer nach C 1 durchgeführten Umsetzung 2-Amino-3-hydroxy-caprinsäure. Das nach Behandeln mit NH_3-Lösung und Eindampfen hinterbleibende Harz wird mehrfach mit Wasser ausgekocht. Beim Abkühlen der vereinigten wäßr. Auszüge fällt die Aminosäure in papierchromatographisch reiner, ammonchloridfreier Form aus. Sie läßt sich aus Wasser und aus Wasser/Äthanol umkristallisieren

Zers.-Pkt. 2o2° Ausbeute o.1 g (o.5 % d.Th.)

4.51o mg Sbst.: 9.74 mg CO_2, 4.o7 mg H_2O.- 3.826 mg Sbst.: o.235 ccm N_2 (24°, 742 Torr)

$C_{1o}H_{21}NO_3$ (2o3.3) Ber. C 59.o8 H 1o.41 N 6.89
Gef. C 58.94 H 1o.1o N 6.89

9. N-Acetyl-phenylserin-äthylester

3.8 g (o.o2 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden mit 2.o g (o.o2 Mol) frisch dest. Benzaldehyd und mit 2.o g (o.o2 Mol) Triäthylamin versetzt. Nach 4 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur scheiden sich aus der anfänglich klaren Lösung Kristalle ab, bis der Inhalt des Reaktionsgefäßes nach 8 Tagen zu einem festen Kristallkuchen erstarrt ist. Das Reaktionsprodukt wird mit absol. Äther aufgeschwemmt, abgesaugt und über $CaCl_2$ i.Vak. getrocknet. Aus Äthanol läßt sich die Verbindung unter Verlusten umkristallisieren.

Schmp. 139-141° Ausbeute 3.8 g (75.5 % d.Th.)

5.o74 mg Sbst.: 11.53o mg CO_2, 3.11o mg H_2O.- 4.533 mg Sbst.: o.215 ccm N_2 (26°, 763 Torr)

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3) Ber. C 62.14 H 6.82 N 5.57
Gef. C 62.o1 H 6.86 N 5.44

1o. N-Acetyl-o-nitro-phenylserin-äthylester

9.5 g (o.o5 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden mit 8.o g (o.o5 Mol) 2-Nitro-benzaldehyd, 5.o g (o.o5 Mol) Triäthylamin und mit 5o ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1o tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur destilliert man das Lösungsmittel und das Amin i.Vak. im Wasserbad (5o°) ab. Der verbleibende Sirup wird in wenig siedendem Äthanol aufgenommen und die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther (6o-8o°) versetzt. Beim anschließenden Abkühlen kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Es läßt sich aus Äthanol/Petroläther (6o-8o°) umkristallisieren.

Schmp. 141-143° Ausbeute 8.0 g (51.8 % d.Th.)

4.347 mg Sbst.: 8.40 mg CO_2, 2.18 mg H_2O.- 5.155 mg Sbst.: 0.429 ccm N_2 (29°, 757 Torr)

$C_{13}H_{16}N_2O_6$ (296.3) Ber. C 52.70 H 5.44 N 9.46
Gef. C 52.73 H 5.61 N 9.36

11. N-Acetyl-m-nitro-phenylserin-methylester

3.5 g (0.02 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester werden mit 3.2 g (0.02 Mol) 3-Nitro-benzaldehyd, 2.0 g (0.02 Mol) Triäthylamin und mit 40 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 8 tägigem Stehenlassen wird die rotgefärbte Lösung i.Vak. bei 50° zur Trockne eingedampft. Aus der wäßr.-methanolischen, konzentrierten Lösung des Rückstandes scheidet sich nach 14 tägigem Kühlen ein nadelförmiges Kristallisat ab. Dieses wird abgesaugt und durch Waschen mit siedendem Petroläther (60-80°) von beigemengtem 3-Nitro-benzaldehyd befreit. Dabei hinterbleibt N-Acetyl-m-nitro-phenylserin-methylester, der durch Umkristallisieren aus Äthanol/Petroläther (60-80°) gereinigt werden kann.

Schmp. 147-148° Ausbeute 2.0 g (35.5 % d.Th.)

4.321 mg Sbst.: 8.12 mg CO_2, 1.94 mg H_2O.- 4.977 mg Sbst.: 0.445 ccm N_2 (28°, 748 Torr)

$C_{12}H_{14}N_2O_6$ (282.3) Ber. C 51.06 H 5.00 N 9.93
Gef. C 51.28 H 5.02 N 9.98

12. N-Acetyl-p-nitro-phenylserin-methylester

5.3 g (0.03 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester werden mit 4.5 g (0.03 Mol) 4-Nitro-benzaldehyd, 3.0 g (0.03 Mol) Triäthylamin und mit 20 ccm absol. Methanol versetzt. Nach 16 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur ist der Inhalt des Reaktionsgefäßes zu einem festen Kristallkuchen erstarrt, der mit absol. Äther aufgeschwemmt, abgesaugt und mehrfach mit absol. Äther gewaschen wird. Das Produkt kann aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden.

Schmp. 176.5-178° Ausbeute 5.9 g (69.4 % d.Th.)

5.149 mg Sbst.: 9.620 mg CO_2, 2.380 mg H_2O.- 4.217 mg Sbst.: 0.356 ccm N_2 (28°, 755 Torr)

$C_{12}H_{14}N_2O_6$ (282.3) Ber. C 51.06 H 5.00 N 9.93
Gef. C 50.99 H 5.17 N 9.75

13. N-Acetyl-p-nitro-phenylserin-äthylester

Die Darstellung des N-Acetyl-p-nitro-phenylserin-äthylesters erfolgt nach einem zu C 12 völlig analogen Verfahren aus 3.8 g (0.02 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester, 2.0 g (0.02 Mol) Triäthylamin und 3.0 g (0.02 Mol) 4-Nitro-benzaldehyd in 10 ccm absol. Äthanol. Das Produkt läßt sich aus Wasser/Äthanol umkristallisieren.
Schmp. 147.5-148° Ausbeute 4.2 g (70.2 % d.Th.)

4.782 mg Sbst.: 9.250 mg CO_2, 2.520 mg H_2O.- 4.585 mg Sbst.: 0.395 ccm N_2 (28°, 755 Torr)

$C_{13}H_{16}N_2O_6$ (296.3) Ber. C 52.70 H 5.44 N 9.46
Gef. C 52.80 H 5.90 N 9.71

14. N-Acetyl-o-chlor-phenylserin-äthylester

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden mit 14.0 g (0.1 Mol) 2-Chlor-benzaldehyd, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 25 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 10 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur dampft man i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem Sirup ein. Dieser wird in wenig siedendem Äthanol aufgenommen und die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther (60-80°) versetzt. Beim Kühlen und Anreiben scheidet sich der N-Acetyl-o-chlor-phenylserin-äthylester in Form eines feinen, rein weißen Kristallpulvers ab. Das Produkt läßt sich aus Äthanol/Petroläther (60-80°) umkristallisieren.
Schmp. 106-107° Ausbeute 7.7 g (53.8 % d.Th.)

4.388 mg Sbst.: 8.760 mg CO_2, 2.13 mg H_2O.- 4.337 mg Sbst.: 0.177 ccm N_2 (26°, 758 Torr).- 20.05 mg Sbst.: 3.58 ccm

n/50 $AgNO_3$.

$C_{13}H_{16}NO_4Cl$ (285.7)

Ber. C 54.64 H 5.65 N 4.90 Cl 12.41
Gef. C 54.48 H 5.43 N 4.64 Cl 12.66

15. N-Acetyl-m-chlor-phenylserin-äthylester

Eine Lösung von 9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester, 7.0 g (0.05 Mol) 3-Chlor-benzaldehyd und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 40 ccm Tetrahydrofuran bleibt 8 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wird i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem Sirup eingedampft. Aus der ätherischen Lösung des Sirups scheidet sich bei Abkühlen auf -20° und Anreiben der N-Acetyl-m-chlor-phenylserin-äthylester ab. Er wird aus Äthanol/Petroläther (60-80°) umkristallisiert.

Schmp. 96-97° Ausbeute 8.4 g (58.7 % d.Th.)

4.389 mg Sbst.: 8.74 mg CO_2, 2.17 mg H_2O.- 4.530 mg Sbst.: 0.186 ccm N_2 (26°, 756 Torr).- 21.95 mg Sbst.: 3.78 ccm n/50 $AgNO_3$.

$C_{13}H_{16}NO_4Cl$ (285.7)

Ber. C 54.64 H 5.65 N 4.90 Cl 12.41
Gef. C 54.34 H 5.53 N 4.66 Cl 12.21

16. N-Acetyl-p-chlor-phenylserin-äthylester

N-Acetyl-p-chlor-phenylserin-äthylester wird nach dem unter C 15 beschriebenen Verfahren aus 9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester, 7.0 g (0.05 Mol) 4-Chlor-benzaldehyd und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 50 ccm Tetrahydrofuran dargestellt und isoliert. Das Produkt läßt sich aus Äthanol/Petroläther (60-80°) gut umkristallisieren.

Schmp. 124-126° Ausbeute 9.2 g (64.4% d.Th.)

4.496 mg Sbst.: 8.96 mg CO_2, 2.29 mg H_2O.- 4.651 mg Sbst.: 0.185 ccm N_2 (29°, 755 Torr).- 20.64 mg Sbst.: 3.49 ccm

n/50 $AgNO_3$.

$C_{13}H_{16}NO_4Cl$ (285.7)

Ber. C 54.64 H 5.65 N 4.90 Cl 12.41
Gef. C 54.39 H 5.70 N 4.47 Cl 11.99

17. N-Acetyl-p-carbmethoxy-phenylserin-äthylester

Eine Mischung von 9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 8.2 g (0.05 Mol) Terephthalaldehydsäure-methylester und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 50 ccm Tetrahydrofuran läßt man 14 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wird i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem öligen Rückstand eingedampft, der bei längerem Aufbewahren unter Äther im Kühlschrank zu N-Acetyl-p-carbmethoxy-phenylserin-äthylester erstarrt. Das Produkt wird aus Äthanol/Petroläther (60-80°) umkristallisiert.
Schmp. 132-133° Ausbeute 10.2 g (66.0 % d.Th.)

4.409 mg Subst.: 9.40 mg CO_2, 2.42 mg H_2O.- 4.580 mg Subst.: 0.194 ccm N_2 (32°, 751 Torr)

$C_{15}H_{19}NO_6$ (309.3) Ber. C 58.24 H 6.19 N 4.53
Gef. C 58.18 H 6.14 N 4.68

18. Umsetzungsversuch mit 4-Acetoxy-benzaldehyd

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester wurden mit 7.4 g (0.05 Mol) 4-Acetoxy-benzaldehyd und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 50 ccm Tetrahydrofuran 14 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde i.Vak. bei 50° zu einem Öl (Gewicht 16.74 g) eingedampft, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. 0.72 g des Öls wurden in äthanol. Lösung mit überschüssigem 2.4-Dinitrophenylhydrazin behandelt und ergaben (nach Trocknen bei 105°) 0.36 g Aldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon. Das entsprach 0.173 g Aldehyd in 0.72 g Öl, bzw. 4.03 g Aldehyd in der Gesamtmenge des Öls. Der 4-Acetoxy-benzaldehyd lag also zu 54.4 % unverändert vor.

19. 3-Acetamino-cumarin

Aus einer Mischung von 7.6 g (o.o4 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 8.o g (o.o4 Mol) Salicylaldehyd und 4.o g (o.o4 Mol) Triäthylamin in 5o ccm Tetrahydrofuran scheiden sich innerhalb von 1o Tagen bei Raumtemperatur o.7 g 3-Acetamino-cumarin ab. Nach Absaugen und Waschen des Filterrückstands mit absol. Äther lassen sich aus der Mutterlauge durch Eindampfen i.Vak. im Wasserbad (5o°) und Umkristallisieren des verbleibenden Rückstands aus Äthanol weitere 1.7 g der Verbindung gewinnen.

Schmp. 2oo-2o1° Ausbeute 2.4 g (33.3 % d.Th.)

4.446 mg Sbst.: 1o.57 mg CO_2, 1.84 mg H_2O.- 5.711 mg Sbst.: o.35o ccm N_2 (29°, 757 Torr)

C_{11} H_9 N O_3 (2o3.2) Ber. C 65.o2 H 4.46 N 6.89
Gef. C 64.88 H 4.63 N 6.89

2o. Umsetzungsversuch mit 3-Hydroxy-benzaldehyd

Eine Mischung von 9.5 g (o.o5 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 6.1 g (o.o5 Mol) 3-Hydroxy-benzaldehyd und 5.o g (o.o5 Mol) Triäthylamin wurde nach 14 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur in der unter C 18 beschriebenen Weise aufgearbeitet. Gesamtgewicht des Öls 16.5o g. Nach Fällen mit überschüssigem 2.4-Dinitrophenylhydrazin und Trocknen bei 1o5° ergaben o.3o g des Öls o.18 g Aldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon, entsprechend einem Gehalt von o.o73 g Aldehyd in o.3o g Öl bzw. von 4.o2 g Aldehyd in der Gesamtmenge des Öls. Dementsprechend lagen 65.8 % des eingesetzten 3-Hydroxy-benzaldehyds unverändert vor.

Ein anderer Teil des Öls wurde durch einstündiges Kochen mit konz. HCl unter Rückfluß hydrolysiert. Das Hydrolysat zeigte bei papierchromatographischer Untersuchung neben Glycin eine Aminosäure mit dem R_f-Wert o.79 im Fließmittel Pyridin/Wasser [29].

21. Umsetzungsversuch mit 4-Hydroxy-benzaldehyd

5.3 g (0.03 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester blieben im Gemisch mit 3.7 g (0.03 Mol) 4-Hydroxy-benzaldehyd, 3.0 g (0.03 Mol) Triäthylamin und mit 20 ccm absol. Methanol 21 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde in der unter B 4 angegebenen Weise aufgearbeitet. Dabei resultierten 3.45 g 4-Hydroxy-benzaldehyd, der im Gemisch mit einer authent. Probe keine Schmelzpunktsdepression zeigte. Der eingesetzte Aldehyd lag mithin zu 93.2 % unverändert vor.

22. Umsetzungsversuch mit Anisaldehyd

5.3 g (0.03 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester wurden mit 4.1 g (0.03 Mol) frisch dest. Anisaldehyd, 3.0 g (0.03 Mol) Triäthylamin und mit 20 ccm absol. Methanol versetzt. Nach 21 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde entsprechend B 5 aufgearbeitet. Dabei ergaben sich 4.0 g Anisaldehyd, entsprechend 97.6 % d.Th. Der Aldehyd wurde als 2.4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.

23. Umsetzungsversuch mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester blieben im Gemisch mit 7.5 g (0.05 Mol) 4-Dimethylamino-benzaldehyd, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 25 ccm Tetrahydrofuran 60 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde in der unter C 18 beschriebenen Weise aufgearbeitet. Gesamtgewicht des Rückstands 13.7 g. Nach Fällen mit überschüssigem 2.4-Dinitrophenylhydrazin und Trocknen des Niederschlags bei 105° ergaben 0.75 g des Rückstands 0.88 g Aldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon. Das entsprach einem Gehalt von 0.40 g Aldehyd in 0.75 g Rückstand bzw. von 7.31 g Aldehyd in der Gesamtmenge des Rückstands. Mithin lag der eingesetzte 4-Dimethylamino-benzaldehyd zu 97.5 % unverändert vor.

24. N-Acetyl-ß-[pyridyl-(2)]-serin-äthylester

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden mit 5.4 g (0.05 Mol) Pyridin-2-aldehyd, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 25 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur ist der Inhalt des Reaktionsgefäßes zu einer gelblich-kristallinen Masse erstarrt. Man digeriert mit Äther, saugt ab und kristallisiert das Produkt aus Äthanol/Petroläther (60-80°) oder aus wenig Wasser um.

Schmp. 124-126° Ausbeute 7.0 g (55.6 % d.Th.)

4.400 mg Sbst.: 9.23 mg CO_2, 2.58 mg H_2O.- 4.485 mg Sbst.: 0.428 ccm N_2 (26°, 758 Torr)

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.3) Ber. C 57.13 H 6.39 N 11.11
Gef. C 57.25 H 6.56 N 10.86

25. N-Acetyl-ß-[pyridyl-(3)]-serin-äthylester

Eine Mischung von 9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 5.4 g (0.05 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 25 ccm Tetrahydrofuran bleibt 10 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wird i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem festen Rückstand eingedampft, den man in siedendem Äthanol aufnimmt. Die noch heiße Lösung wird bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther (60-80°) versetzt. Beim Abkühlen scheidet sich daraus das Reaktionsprodukt in kristalliner Form ab. Es läßt sich aus Äthanol/Petroläther (60-80°) gut umkristallisieren.

Schmp. 154-157° Ausbeute 8.2 g (65.4 % d.Th.)

4.256 mg Sbst.: 8.95 mg CO_2, 2.49 mg H_2O.- 5.388 mg Sbst.: 0.524 ccm N_2 (26°, 752 Torr)

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.3) Ber. C 57.13 H 6.39 N 11.11
Gef. C 57.39 H 6.55 N 10.99

26. N-Acetyl-ß-[pyridyl-(4)]-serin-äthylester

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester bleiben im Gemisch mit 5.4 g (0.05 Mol) Pyridin-4-aldehyd, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 25 ccm Tetrahydrofuran 10 Tage bei Raumtemperatur stehen. Danach wird i. Vak. bei 50° zu einem dunkelgefärbten Öl eingedampft, das sich erst bei längerem Stehen unter absol. Äther im Kühlschrank verfestigt. Das feste Produkt wird isoliert und läßt sich aus Äthanol/Äther oder aus Äthanol/Petroläther (60-80°) umkristallisieren.

Schmp. 120-122° Ausbeute 7.5 g (59.8 % d.Th.)

4.246 mg Subst.: 8.90 mg CO_2, 2.37 mg H_2O.- 4.840 mg Subst.: 0.480 ccm N_2 (28°, 754 Torr)

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252.3) Ber. C 57.13 H 6.39 N 11.11
Gef. C 57.20 H 6.25 N 11.16

27. N-Acetyl-ß-[furyl-(2)]-serin-äthylester

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden mit 4.8 g (0.05 Mol) frisch dest. Furfurol, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 50 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 10 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem öligen Rückstand eingedampft, der erst nach längerem Aufbewahren bei -20° unter öfterem Anreiben zögernd zu kristallisieren beginnt. Das Produkt wird mit Äther aufgeschwemmt, abgesaugt und aus Äthanol/Petroläther (60-80°) umkristallisiert.

Schmp. 122.5-124.5° Ausbeute 5.6 g (46.7 % d.Th.)

4.820 mg Subst.: 9.63 mg CO_2, 2.59 mg H_2O.- 5.300 mg Subst.: 0.281 ccm N_2 (26°, 752 Torr)

$C_{11}H_{15}NO_5$ (241.1) Ber. C 54.76 H 6.27 N 5.81
Gef. C 54.52 H 6.02 N 5.99

28. Umsetzungsversuch mit Indol-3-aldehyd

Ein Gemisch von 9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 7.3 g (0.05 Mol) Indol-3-aldehyd und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 50 ccm Tetrahydrofuran wurde 10 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Beim anschließenden Eindampfen i.Vak. bei 50° verblieb ein fester Rückstand, der nach dem Digerieren mit absol. Äther und Absaugen aus Äthanol/Petroläther (60-80°) umkristallisiert wurde. Er bestand ausschließlich aus Indol-3-aldehyd in einer Menge von 7.2 g, entsprechend 98.5 % d.Th. Das Gemisch mit authent. Indol-3-aldehyd zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

29. 2-Acetamino-3-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-buttersäure-äthylester

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden mit 7.6 g (0.05 Mol) Phenylglyoxal . 1 H_2O, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 50 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Man läßt 3 Tage bei Raumtemperatur stehen und dampft dann i.Vak. im Wasserbad von 50° zu einem Sirup ein, der beim Durchschütteln mit absol. Äther zu einer kristallinen Masse erstarrt. Das Produkt läßt sich aus Äthanol/Petroläther (60-80°) gut umkristallisieren.
Schmp. 149-151.5° Ausbeute 7.0 g (50.0 % d.Th.)

4.431 mg Sbst.: 9.75 mg CO_2, 2.39 mg H_2O.- 4.395 mg Sbst.: 0.191 ccm N_2 (27°, 765 Torr).- 3.517 mg Sbst.: 7.53 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$.

$C_{14}H_{17}NO_5$ (279.3)

Ber.	C 60.20	H 6.14	N 5.02	O 28.64
Gef.	C 60.05	H 6.04	N 4.98	O 28.54

3o. Umsetzungsversuch mit Zimtaldehyd

Ein Gemisch von 9.5 g (o.o5 Mol) Acetaminomalonsäuremonoäthylester mit 13.2 g (o.1 Mol) Zimtaldehyd, 5.o g (o.o5 Mol) Triäthylamin und 5o ccm Tetrahydrofuran blieb 14 Tage bei Raumtemperatur stehen. Leichte Gasentwicklung war dabei zu beobachten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch i.Vak. im Wasserbad (5o°) zu einem rotbraunen Öl eingedampft, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Gewicht des Öls 27.8 g. Davon wurden o.56 g ausgewogen und in äthanolischer Lösung in der Siedehitze mit überschüssigem 2.4-Dinitrophenylhydrazin behandelt. Die Ausbeute an Aldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon betrug nach Trocknen bei 1o5° o.14 g. Das entsprach einem Gehalt von o.o59 g Aldehyd in o.56 g Öl, bzw. von 2.9 g Aldehyd in der Gesamtmenge des Öls. Der Zimtaldehyd lag mithin zu 22.o % unverändert vor.

31. Umsetzungsversuch mit O-Acetyl-vanillin

Das Gemisch von 7.7 g (o.o4 Mol) Acetaminomalonsäuremonoäthylester mit 7.7 g (o.o4 Mol) O-Acetyl-vanillin, 4.o g (o.o4 Mol) Triäthylamin und 5o ccm Tetrahydrofuran wurde nach 45 tägigem Stehen bei Raumtemperatur entsprechend dem Verfahren C 3o aufgearbeitet. Das Gewicht des resultierenden Öls betrug 13.75 g. o.58 g des Öls lieferten o.37 g Aldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon. Das entsprach einem Gehalt von o.19 g Aldehyd in o.58 g Öl bzw. von 4.55 g in der Gesamtmenge des Öls. Folglich lag das eingesetzte O-Acetyl-vanillin zu 59.2 % unverändert vor.

Ein Teil des Öls wurde durch 3o Min. Kochen mit konz. HCl unter Rückfluß hydrolysiert und das Hydrolysat papierchromatographisch untersucht. Neben Glycin zeigte das Chromatogramm eine Aminosäure mit dem R_f-Wert o.72 (Fließmittel Pyridin/Wasser [29]).

32. Umsetzungsversuch mit D-Glucose

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monäthylester wurden mit 10.0 g (0.05 Mol) D-Glucose . 1 H_2O, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 50 ccm Wasser versetzt. Nach 2 monatigem Stehen bei Raumtemperatur wurde i.Vak. im Wasserbad von 50° zu einem Sirup eingedampft und dieser durch 1 stdg. Kochen mit 50 ccm konz. HCl unter Rückfluß hydrolysiert. Bei anschließender papierchromatographischer Untersuchung konnte nur Glycin gefunden werden.

33. Umsetzungsversuch mit Aceton

Ein Gemisch von 17.5 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester, 23.2 g (0.4 Mol) Aceton und 10.0 g (0.1 Mol) Triäthylamin wurde in der gleichen Weise behandelt, wie unter C 32 beschrieben. Die papierchromatographische Untersuchung des salzsauren Hydrolysats zeigte neben Glycin keine andere Aminosäure.

34. Umsetzungsversuch mit Acetylaceton

17.5 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester wurden mit 20.0 g (0.2 Mol) Acetylaceton und 10.0 g (0.1 Mol) Triäthylamin versetzt und das Reaktionsgemisch gemäß C 32 aufgearbeitet. Das Hydrolysat enthielt laut Papierchromatogramm nur Glycin als Aminosäure.

35. Umsetzungsversuch mit Acetonylaceton

Die Mischung von 17.5 g (0.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester mit 28.8 g (0.2 Mol) Acetonylaceton und 10.0 g (0.1 Mol) Triäthylamin wurde nach C 32 behandelt. Das Papierchromatogramm des salzsauren Hydrolysats zeigte außer Glycin keine Aminosäure.

36. Umsetzungsversuch mit Cyclohexanon

8.8 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monomethylester wurden mit 10.0 g (0.1 Mol) Cyclohexanon und mit 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin versetzt. Nach 4 wöchigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch gemäß C 32 aufgearbeitet. Das Hydrolysat enthielt nach papierchromatographischer Untersuchung Glycin als einzige Aminosäure.

37. Umsetzungsversuch mit 2.2'-Dichloraceton

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester wurden mit 6.3 g (0.05 Mol) 2.2'-Dichloraceton, 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin und mit 50 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Unter langsamer Gasentwicklung und bräunlicher Verfärbung der Lösung setzte die Abscheidung glänzender Nadeln ein. Nach 3 stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurden weitere 5.0 g Triäthylamin zugesetzt. 24 Stdn. später konnte von 5.7 g des nadelförmig kristallisierten Produkts abgesaugt werden. Es entwickelte mit KOH lebhaft Triäthylamin und enthielt größere Mengen Chlorid (Nachweis mit $AgNO_3$), bestand also offenbar aus Triäthylamin-hydrochlorid. Mithin waren 42.5 % des im 2.2'-Dichloraceton enthaltenen Halogens in Form von Triäthylamin-hydrochlorid isoliert worden.

Das nach der Isolierung von Triäthylamin-hydrochlorid verbleibende Filtrat wurde i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem dunklen Sirup eingedampft und dieser durch 1 stdg. Kochen mit konz. HCl unter Rückfluß hydrolysiert, wobei totale Vernarzung eintrat. Die papierchromatographische Untersuchung des Hydrolysats zeigte neben Glycin eine Aminosäure mit dem R_f-Wert 0.64 (Fließmittel Pyridin/Wasser [29]). Sie gab eine blaurote Ninhydrinreaktion. Beim Besprühen mit $Cu(NO_3)_2$-Lösung schlug die blaurote Färbung nach hellgelb um.

38. Umsetzungsversuch mit 4-Nitro-acetophenon

Ein Gemisch von 9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester mit 11.5 g (0.05 Mol) 4-Nitro-acetophenon und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 50 ccm Tetrahydrofuran blieb bei Raumtemperatur 45 Tage stehen. Dann wurde i.Vak. im Wasserbad (50°) zu einem teilweise festen Rückstand eingedampft. Aus diesem ließen sich durch wiederholtes Digerieren mit absol. Äther, Absaugen und Eindampfen der flüssigen Phase insgesamt 11.2 g des eingesetzten Ketons zurückerhalten. Das auf diese Weise isolierte 4-Nitro-acetophenon zeigte im Gemisch mit einer authent. Probe keine Schmelzpunktsdepression. Das Keton war zu 97.5 % unverändert geblieben.

39. Umsetzungsversuch mit Nitrosobenzol

9.5 g (0.05 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester wurden mit 5.4 g (0.05 Mol) Nitrosobenzol, 2.5 g (0.025 Mol) Triäthylamin, 6.0 g (0.1 Mol) Eisessig und mit 80 ccm Äthanol versetzt und für 5 Min. im Wasserbad auf 40° erwärmt. Die Reaktion erfolgte unter lebhafter Gasentwicklung. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden Alkohol, Triäthylamin und Essigsäure i.Vak. im Wasserbad (70°) abgedampft. Der verbleibende rotbraune, ölige Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum (5mm) destilliert. Nach anfänglichem Übergang von geringen Mengen Eisessig folgte bei Sdp.$_5$ 68–71° eine stark nach Anilin riechende Flüssigkeit. Sie lieferte ein Pikrat, das im Gemisch mit authent. Anilinpikrat keine Depression des Schmp. zeigte. Bei Sdp.$_5$ 120–122° ging eine feuerrote Flüssigkeit über, die in der Vorlage zu einem hellroten Kristallisat erstarrte. Der Schmp. des Produkts lag bei 61–65° und ergab im Gemisch mit authent. Azobenzol keine Depression. Als letzte Fraktion ging bei Sdp.$_5$ 150–170° ein zähes, nicht kristallisierbares Öl über. Es entwickelte beim Behandeln mit alkohol. KOH lebhaft Ammoniak. Nach 10 Min. Kochen der mit KOH behandelten Lösung des Öls wurde mit

HCl angesäuert und durch Zusatz von $CaCl_2$ ein weißer Niederschlag ausgefällt. Er wurde abfiltriert, auf dem Filter mit Wasser gewaschen und in verd. H_2SO_4 gelöst. Kaliumpermanganatlösung wurde bei Zusatz zur schwefelsauren Lösung des Niederschlags augenblicklich entfärbt.

4o. Papierchromatographische Untersuchung

Die papierchromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte mit freier Aminogruppe erfolgte auf Papier der Fa. SCHLEICHER & SCHÜLL Nr. 2o43 b nach der aufsteigenden Methode. Als Fließmittel für alle vorgenommenen Untersuchungen diente eine Mischung Pyridin/Wasser im Vernältnis 65/35 (Vol.-Tle.) [29]. Die Fließmittelmenge wurde im Vorratsbenälter derart bemessen, daß die Papierstreifen nicht tiefer als 2 mm eintauchen konnten.
Die zu chromatographierenden Substanzen befanden sich in salzsaurer Lösung. Sie wurden mit Hilfe einer Kapillare in Konzentrationen von etwa o.o1 Mol/l aufgetragen. Nach dem Auftragen der Substanzen wurden die Papierstreifen mit dem Föhn getrocknet und in die Chromatographierkammer eingebracht. Mehrstündiges Akklimatisieren der Streifen an die Kammeratmosphäre vor dem eigentlichen Chromatographiervorgang brachte keine Verbesserung der Resultate.
Die Laufzeit der Chromatogramme lag zwischen 4 und 16 Stdn. Nach einer optimalen Laufzeit von 8 Stdn. besaßen die Flecken bei ausreichendem Trenneffekt noch scharfe Konturen.
Der Chromatographiervorgang wurde durch Herausnehmen der Streifen aus der Kammer und Trocknen mit dem Föhn beendet. Danach wurde mit einer Lösung von o.2 g Ninhydrin in 5 g 2n Essigsäure und 95 g n-Butanol [12o] besprüht. Beim erneuten Trocknen mit dem Föhn trat die Ninhydrinfärbung der adsorbierten Aminosäuren zutage. Sie erreichte ein Intensitätsmaximum nach etwa 36 stdg. Liegen an der Luft, um dann im Laufe von 2 Monaten wieder vollständig zu verschwinden.

Durch unmittelbar nach dem Entwickeln der Chromatogramme erfolgendes Besprühen mit einer Lösung aus 1 ccm ges. wäßr. $Cu(NO_3)_2$-Lösung, o.2 ccm 1o-proz. HNO_3 und 99 ccm 95-proz. wäßr. Methanol [12o] und nachfolgendes Trocknen mit dem Föhn konnte die Ninhydrinfärbung in Form des roten Kupferkomplexes stabilisiert werden.

D) Nitrosierungsreaktionen an Acylaminomalonsäure-derivaten

1. 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester

19.o g (o.1 Mol) Acetaminomalonsäure-monoäthylester werden in 5o ccm (o.1 Mol) Eisessig suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 19.o g (o.275 Mol) Natriumnitrit in 25 ccm Wasser tropfenweise versetzt. Dabei erfolgt lebhafte Entwicklung eines farblosen Gases (CO_2) und der suspendierte Halbester geht in Lösung. Nach Beendigung des Eintropfens rührt man noch 4 Stdn. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten äther. Extrakte werden erst mit Sodalösung, dann mit Wasser gewaschen und schließlich über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das verbleibende, leicht erstarrende Öl im Ölpumpenvakuum (5 mm) fraktioniert. Die bei Sdp.$_5$ 1o2° übergehende Fraktion erstarrt in der Vorlage und besteht aus reinem 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester.

Schmp. 33-35° Ausbeute 8.6 g (55.2 % d.Th.)
Sdp.$_5$ 1o2°

4.531 mg Sbst.: 7.7o mg CO_2, 2.o7 mg H_2O.-4.135 mg Sbst.: o.661 ccm N_2 (27°, 756 Torr).-3.577 mg Sbst.: 8.24 ccm n/5o $Na_2S_2O_3$.- 1.651 mg Sbst.: 11.214 mg Campher, K 35.o, t 34.9°.

$C_6 H_8 N_2 O_3$ (156.1)

Ber. C 46.15 H 5.16 N 17.94 O 30.75
Gef. C 46.38 H 5.11 N 18.10 O 30.71
Molekulargewicht Ber. 156 Gef. 148

2. Verseifungsversuch von 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester

14.0 g (0.09 Mol) 5-Methyl-1.2.4-oxdiazol-carbonsäure-(3)-äthylester wurden in 40 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 11.2 g (0.2 Mol) KOH in 60 ccm Äthanol versetzt. Der Inhalt des Reaktionsgefäßes erstarrte momentan zu einer voluminösen, weißen Masse. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Dampfbad gekocht. Dann wurde das Kaliumsalz abgesaugt, mit Äthanol, Chloroform und schließlich mit Äther gewaschen.
Ausbeute 13.2 g (88.4 % d.Th.)

13.2 g des Kaliumsalzes wurden in 100 ccm absol. Äthanol suspendiert und unter Rühren mit 7.0 ccm konz. HCl versetzt. Nach 15 Min. wurde vom Ungelösten abgesaugt und das Filtrat bei Raumtemperatur im Dünnschichtverdampfer eingedampft. Es hinterblieben 12.3 g einer nicht identifizierten Substanz vom Zers.-Pkt. 143-145°.

4.204 mg Sbst.: 5.16 mg CO_2, 1.76 mg H_2O.- 4.077 mg Sbst.: 0.998 ccm N_2 (29°, 755 Torr)

Gef. C 33.50 H 4.68 N 27.49

3. 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester

87.0 g (0.54 Mol) Formaminomalonsäure-monomethylester werden in 200 ccm Wasser und 100 ccm (2.0 Mol) Eisessig suspendiert. Zu der Suspension wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 112.0 g (1.6 Mol) Natriumnitrit in 150 ccm Wasser tropfenweise zugesetzt. Nach Beendigung des Eintropfens rührt man noch 1 Stde. bei Raumtemperatur.

Anschließend wird die Lösung mit Kaliumcarbonat neutralisiert, dreimal ausgeäthert, und die vereinigten äther. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abdampfen des Äthers verbleibende Öl wird im Wasserstrahlvakuum (14 mm) destilliert und erstarrt in der Vorlage zu reinem 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester.

Schmp. 52-54° Ausbeute 41.6 g (60.2 % d.Th.)

$Sdp._{14}$ 102°

4.336 mg Sbst.: 5.98 mg CO_2, 1.29 mg H_2O.- 3.685 mg Sbst.: 0.705 ccm N_2 (28°, 757 Torr).- 3.485 mg Sbst.: 9.84 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$.- 1.008 mg Sbst.: 10.285 mg Campher, K 39.5 t 27.7°.

$C_4 H_4 N_2 O_3$ (128.1)

Ber. C 37.51 H 3.15 N 21.87 O 37.47

Gef. C 37.64 H 3.33 N 21.62 O 37.64

Molekulargewicht Ber. 128 Gef. 126

4. Verseifungsversuch von 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester

29.7 g (0.23 Mol) 1.2.4-Oxdiazol-carbonsäure-(3)-methylester wurden in 250 ccm Methanol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 13.0 g (0.23 Mol) KOH in 50 ccm Methanol versetzt. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch bis fast zum Sieden und Geruch nach HCN war zu bemerken. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei die Lösung jedoch klar blieb und sich nur dunkelbraun verfärbte. Beim Eindampfen i.Vak. im Wasserbad (50°) verblieb ein teilweise kristalliner, harziger Rückstand, der stark nach HCN roch. Beim Behandeln mit HCl veränderte sich der Rückstand äußerlich nicht, während der HCN-Geruch sehr intensiv wurde.

Literaturverzeichnis

a) Eugen Müller, Neuere Anschauungen der organischen Chemie, 2.Aufl., Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

b) Hans Henecka, Chemie der ß-Dicarbonylverbindungen, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950

1) H.Hellmann u. F.Lingens, Hoppe-Seyler's Z.physiol. Chem. 297,283 (1954)

2) J.A.King, J.Amer.chem.Soc. 69,2738 (1947)

3) H.Hellmann, K.Teichmann u. F.Lingens, Chem.Ber. 91, 2427 (1958)

4) A.v.Baeyer, Liebigs Ann.Chem. 131,293 (1864)

5) F.Lamouroux, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 128,998 (1899)

6) C.Heintzel, Liebigs Ann.Chem. 139,132 (1866)

7) E.v.Hjelt, Ber.dtsch.chem.Ges. 27,1178 (1894)

8) E.Fischer u. H.Leuchs, Ber.dtsch.chem.Ges. 35,3788 (1902)

9) H.Leuchs u. W.Geiger, Ber.dtsch.chem.Ges. 39,2644 (1906)

10) M.S.Dunn, C.E.Redemann u. N.Smith, J.biol.Chemistry 104,511 (1934)

11) C.E.Redemann u. R.N.Icke, J.org.Chemistry 8,159 (1943)

12) E.Erlenmeyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 35,3769 (1902)

13) E.Erlenmeyer u. F.Stoop, Liebigs Ann.Chem. 337,236 (1904)

14) S.S.Mitra, J.Indian chem.Soc. 7,799 (1930)

15) S.Maeda, M.Terumi u. T.Suzuki, Bull.Inst.phys.chem. Research (Tokio) 17,267 (1938); vgl. C.A. 34,6931 (1940)

16) L.R.Schiltz u. H.E.Carter, J.biol.Chemistry 116,793 (1936)

17) J.L.Wood u. V.Du Vigneaud, J.biol.Chemistry 134,413 (1940)

18) H.E.Carter u. H.D.West, Org.Syntheses 20,81 (1940)

19) A.M.Mattocks u. W.H.Hartung, J.biol.Chemistry 165,501 (1946)

20) L.Berlinguet, Canad.J.Chem. 33,1119 (1955); vgl. C. (1958) I, 1263

21) H.C.White u. D.V.Wysong, Amer.Pat. 2 783 274 (1957); vgl. C.A. 51,10565 (1957)

22) R.L.M.Synge, Biochem.J. 33,1927 (1939)

23) J.Burkhard, Bl.(5) 5,1664 (1938)

24) L.M.Long u. H.D.Troutman, J.Amer.chem.Soc. 71,2473 (1949)

25) F.G.Fischer, K.Hultzsch u. W.Flaig, Ber.dtsch.chem.Ges. 70,370 (1937)

26) Th.Wieland u. H.Wiegandt, Angew.Chem. 67,399 (1955)

27) D.M.P.Phillips, Nature (London) 173,1092 (1954)

28) H.Brockmann u. B.Frank, Angew.Chem. 67,303 (1955)

29) Kirby-Berry, Univ.Texas Publ. 1941, No.5109,34; vgl. F.Turba, Chromatographische Methoden in der Proteinchemie, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954, S.177

30) N.F.Albertson, B.F.Tullar, J.A.King, B.B.Fishburn u. S.Archer, J.Amer.chem.Soc. 70,1150 (1948)

31) W.Drell, J.Amer.chem.Soc. 77,5429 (1955)

32) D.O.Holland, P.A.Jenkins u. J.H.C.Nayler, J.chem.Soc. (London) 1953,273

33) E.D.Bergmann, H.Bendas u. C.Resnick, J.chem.Soc.(London) 1953,2564 und 1954,1064

34) K.N.F.Shaw u. S.W.Fox, J.Amer.chem.Soc. 75,3417 (1923)

35) M.Viscontini u. E.Fuchs, Helv.chim.Acta 36,660 (1953)

36) W.A.Bolhofer, J.Amer.chem.Soc. 76,1322 (1954)

37) W.Schrauth u. H.Geller, Ber.dtsch.chem.Ges. 55,2783 (1922)

38) E.Abderhalden u. K.Heyns, Ber.dtsch.chem.Ges. 67,530 (1934)

39) H.E.Carter, J.biol.Chemistry 122,769 (1936)

4o) M.L.Wood, R.J.Madden u. H.E.Carter, J.biol.Chemistry 117,1 (1937)

41) H.D.West u. H.E.Carter, J.biol.Chemistry 119,1o3 (1937)

42) H.D.West, G.S.Krummel u. H.E.Carter, J.biol.Chemistry 122,6o5 (1938)

43) H.Adkins u. E.W.Reeve, J.Amer.chem.Soc. 6o,1328 (1938)

44) H.E.Carter u. H.D.West, Org.Syntheses 2o,1o1 (194o)

45) L.Birkofer, Chem.Ber. 8o,83 (1947)

46) K.Pfister, E.E.Howe, C.A.Robinson, A.C.Shabica, E.W. Pietrusza u. A.M.Tishler, J.Amer.chem.Soc. 71,1o96, 11o1 (1949)

47) J.Attenburrow, D.F.Elliott u. G.F.Penny, J.chem.Soc. (London) 1948,31o

48) A.E.Osterberg, J.Amer.chem.Soc. 49,539 (1927)

49) M.M.Botwinnik, E.Morozowa u. G.Samsonowa, Compt.rend. acad.sci.URSS 3o,133 (1941); vgl. C.A. 35,4349 (1941)

5o) N.Izumiya, J.chem.Soc.Japan, Pure chem.Sect. 72,7oo u. 784 (1951); vgl. C.A. 46,11108 (1952)

51) H.W.Buston, J.Churchman u. J.Bishop, J.biol.Chemistry 2o4,665 (1953)

52) D.E.Sunko u. A.Kisić, Arhiv kem. 27,31 (1955); vgl. C.A. 5o,4909 (1956)

53) R.Adams u. M.Gianturco, J.Amer.chem.Soc. 78,1919 (1956)

54) E.Abderhalden, Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 251,164 (1938)

55) C.Niemann u. C.T.Redemann, J.Amer.chem.Soc. 68,1932 (1946)

56) R.T.Adams u. C.Niemann, J.Amer.chem.Soc. 73,4266 (1951)

57) H.W.Buston u. J.Bishop, J.biol.Chemistry 215,217 (1955)

58) G.Enrnart, Chem.Ber. 86,483 (1953)

59) M.C.Rebstock, H.M.Crooks, J.Controulis u. Q.R.Bartz, J.Amer.chem.Soc. 71,2458,2463 (1949)

60) Firmenpatent C.H.Boehringer Sohn, DAS 1 016 718

61) Firmenpatent Hoffmann-La Roche H 9970

62) G.Ehrhart, W.Siedel u. H.Nahm, Chem.Ber. 90,2088 (1957)

63) Patentanmeldung Farbenfabriken Bayer

64) F.W.Linch, J.chem.Soc. (London) 101,1758 (1912)

65) A.Kretzschmar, Ber.dtsch.chem.Ges. 8,104 (1875)

66) L.Chiozza, Liebigs Ann.Chem. 97,350 (1856)

67) F.G.Fischer u. K.Löwenberg, Liebigs Ann.Chem. 494,263 (1932)

68) W.Langenbeck u. R.Sauerbier, Ber.dtsch.chem.Ges. 70,1540 (1937)

69) G.Wittig u. H.Hartmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 72,1387 (1939)

70) G.Kommenus, Liebigs Ann.Chem. 218,157 (1883)

71) E.Müller, Liebigs Ann.Chem. 491,251 (1931)

72) E.Müller, H.Gawlick u. W.Kreutzmann, Liebigs Ann.Chem. 515,97 (1935)

73) R.Kuhn u. M.Hoffer, Ber.dtsch.chem.Ges. 63,2164 (1930)

74) R.Kuhn, Ber.dtsch.chem.Ges. 64,1977 (1931)

75) R.Kuhn, W.Badstübner u. Ch.Grundmann, Ber.dtsch.chem. Ges. 69,98 (1936)

76) R.Kuhn u. Ch.Grundmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 70,1318 (1937)

77) O.Doebner, Ber.dtsch.chem.Ges. 33,2140 (1900)

78) E.Knoevenagel, Ber.dtsch.chem.Ges. 31,2604 (1898)

79) G.Wittig, U.Todt u. K.Nagel, Chem.Ber. 83,40 (1950)

80) F.S.Prout, J.org.Chemistry 18,928 (1953)

81) A.C.Cope, J.Amer.chem.Soc. 59,2327 (1937)

82) A.C.Cope, J.Amer.chem.Soc. 63,733,3452 (1941)

83) D.F.Lowry, J.Amer.chem.Soc. 65,991 (1943)

84) D.F.Lowry, J.Amer.chem.Soc. 67,1050 (1945)

85) S.Wideqvist, Acta chem.scand. 3,304 (1949)

86) H.Gault u. A.Roesch, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 199,613 (1934)

87) H.Gault u. J.Burkhard, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 199,795 (1934)

88) H.Gault u. Th.Wendling, C.R.hebd. Séances Acad.Sci. 199,1052 (1934)

89) A.Roesch, Bull.Soc.chim.France (5) 4,1643 (1937)

90) Th.Wendling, Bull.Soc.chim.France (5) 3,790 (1936)

91) H.Hellmann u. G.Opitz, Angew.Chem. 68,265 (1956)

92) L.Claisen u. L.Crismer, Liebigs Ann.Chem. 218,135 (1883)

93) Th.Posner, J.prakt.Chem. (2) 82,432 (1910)

94) D.Vorländer, Liebigs Ann.Chem. 345,244 (1906)

95) A.Michael u. J.Ross, J.Amer.chem.Soc. 55,3684 (1933)

96) A.Galat, J.Amer.chem.Soc. 68,376 (1946)

97) H.Hellmann u. W.H.Olson, unveröffentlicht

98) E.Coombs u. D.P.Evans, J.chem.Soc. (London) 1940,1295

99) J.Schmidt u. E.Aeckerle, Liebigs Ann.Chem. 398,251 (1913)

100) V.Meyer u. J.Züblin, Ber.dtsch.chem.Ges. 11,320,692 (1878)

101) J.C.Shivers u. C.R.Hauser, J.Amer.chem.Soc. 69,1264 (1947)

102) M.Milone u. E.Borello, Gazz.chim.ital. 81,677 (1951)

103) F.Tiemann u. P.Krüger, Ber.dtsch.chem.Ges. 17,1696 (1884)

104) A.Wurm, Ber.dtsch.chem.Ges. 22,3133 (1889)

105) P.Knudsen, Ber.dtsch.chem.Ges. 18,1071 (1885)

106) O.Schulz, Ber.dtsch.chem.Ges. 18,1085 (1885)

107) G.Ponzio u. G.Busti, Gazz.chim.ital. 36,II,339 (1906)

108) G.Minunni u. R.Ciusa, R.A.L. (5) 14,II,520 (1905)

109) H.Zimmer, Ber.dtsch.chem.Ges. 22,3144 (1889)

110) E.Beckmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 22,1589 (1889)

111) H.Franzen u. F.Zimmermann, J.prakt.Chem. (2) 73,254 (1906)

112) H.Krümmel, Ber.dtsch.chem.Ges. 28,2231 (1895)

113) R.Ciusa u. E.Parisi, Gazz.chim.ital. 53,668 (1923)

114) G.Ponzio, Gazz.chim.ital. 62,415 (1932)

115) D.W.Kaiser, Amer.Pat. 2 403 723 (1946); vgl. C.A. 40,6101 (1946)

116) R.Merckx, Science et inds.phot. 21,45 (1950); vgl. C.A. 44,6753 (1950)

117) J.Beersmann, Engl.Pat. 626 470 (1949); vgl. C.A. 44,7687 (1950)

118) A.E.v.Dormael u. P.de Smeet, Engl.Pat. 656 515 (1951); vgl. C.A. 46,4402 (1952)

119) J.D.Bergmann, H.Bendas u. U.d'Avilla, J.org.Chemistry 18,64 (1953)

120) F.Cramer, Papierchromatographie, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1954, S.55

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Max P i e c h o t a und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Heine, wurde ich am 3.August 1931 in Halberstadt am Harz geboren. Von Ostern 1938 an besuchte ich für 4 Jahre die Volksschule III und darauf die Dom- und Ratsschule in Halberstadt, die ich im Juni 1950 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Anschluß daran absolvierte ich eine Lehre als Maschinenschlosser im Reichsbahn-Ausbesserungswerk Halberstadt, die ich im Jahre 1952 mit der Gesellenprüfung für Maschinenschlosser beendete.

Nach kurzer Tätigkeit im erlernten Beruf nahm ich im Oktober 1952 das Studium der Chemie an der Humboldt-Universität zu Berlin auf. Im Jahre 1955 legte ich dort die Diplomchemiker-Vorprüfung ab.

Die Diplomchemiker-Hauptprüfung absolvierte ich im Jahre 1957 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Im Chemischen Institut der Universität Tübingen führte ich anschließend die Diplom- und Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Heinrich Hellmann durch.

Seit 1957 gehöre ich der Studienstiftung des Deutschen Volkes an.